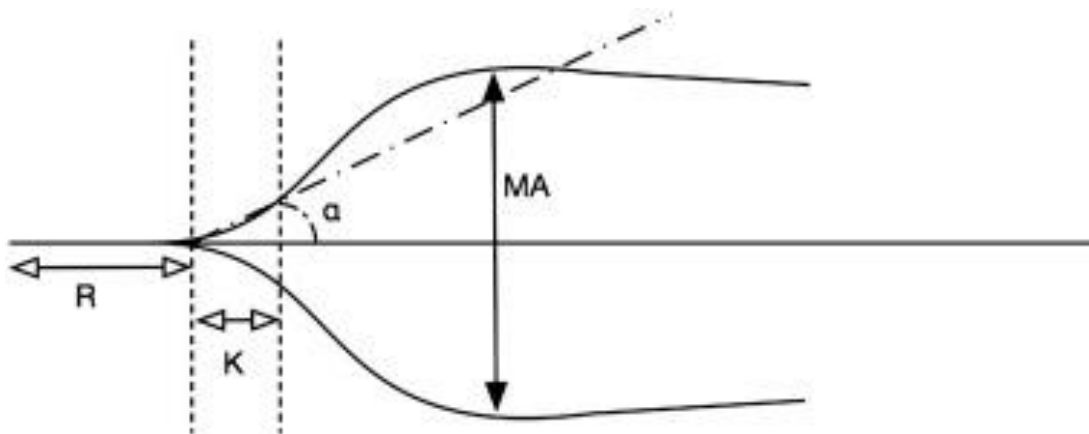


Identification et traitement pré-hospitalier du choc hémorragique chez les patients sévèrement traumatisés.

Prehospital identification and treatment of hemorrhagic shock in severe trauma.

Martin L Tonglet



Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de
Docteur en sciences médicales. Année académique 2017-2018

**« What have you done for the good of mankind
lately? »**

Norman McSwain Jr (1937-2015)

Ancien directeur médical du PHTLS et du Spirit of Charity level one Trauma
Center (New Orleans, Louisiana, USA)

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE
MEDECINE DE L'UNIVERSITE DE LIEGE**

Le 26 février 2018

Devant le Jury composé de :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Bernard Lambermont

Promoteur : Monsieur le Professeur Alexandre Ghuysen

Membres du Jury : Madame la Professeure Anne-Françoise Donneau

Monsieur le Professeur Didier Ledoux

Monsieur le Professeur Steven Laureys

Monsieur le Professeur Frédéric Thys

Monsieur le Professeur Pierre Bouzat

REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse est la suite logique d'un chemin entrepris il y a sept ans au cours duquel il m'a été donné de rencontrer de nombreuses personnes, de travailler et d'apprendre à leurs côtés, de partager nos interrogations, nos réflexions, de nous réjouir des réponses trouvées et des questions et défis supplémentaires qui leur faisaient suite.

Il est donc important pour moi de prendre ici le temps de les remercier pour le chemin parcouru ensemble et pour le travail accompli.

Je remercie pour commencer les Docteurs Michel Vergnion et Jean Marc Minon qui sont à l'origine du projet. Je les remercie d'avoir su susciter en moi un intérêt pour ce qui les passionne de leur côté et de m'avoir donné les clés pour débiter cette aventure. Merci à Jean Marc Minon pour son fidèle et précieux accompagnement scientifique au cours des différentes étapes du travail et pour le travail concret que nous avons pu réaliser ensemble au sein du CHR de la Citadelle.

Je remercie également le Dr Jean Louis Poplavsky qu'il m'a été donné de rencontrer très tôt dans cette aventure et qui, tout au long de ces sept années, à travers nos nombreuses discussions passionnées et passionnantes, m'a accompagné, conseillé, guidé, corrigé, interrogé, encouragé, motivé et est devenu mon partenaire privilégié de travail, mon mentor.

Je remercie le Pr Alexandre Ghuysen, promoteur de cette thèse de doctorat, qui a su, par sa clairvoyance et son expérience, avoir une vision du travail réalisé afin de dégager un schéma de pensée, de tracer un parcours intellectuel et de permettre ainsi d'aboutir à un travail cohérent et à un message clair. Je le remercie particulièrement d'avoir accepté de m'accompagner dans les dernières semaines de cette aventure, aux cours desquels il fait preuve d'une disponibilité, d'une précision scientifique et littéraire et d'une vision qui ont donné vie à ce travail et l'on amené au-delà de ce qu'il m'était permis de penser. Je le remercie enfin de m'avoir convaincu de réaliser cette thèse afin de conclure, donner sens et donner vie à mes travaux déjà entrepris. J'y ai pris un plaisir immense et y ai acquis la délicieuse sensation du travail accompli.

Je remercie l'ensemble des membres de mon comité de thèse : en premier lieu le Pr Lambermont, président du comité, pour son soutien et son intérêt lors de nos rencontres de suivi et l'organisation de la soutenance orale, le Pr Anne-Françoise Donneau qui m'a accompagné ces derniers mois et dont la clairvoyance est d'une aide infiniment précieuse, le Dr Didier Ledoux et le Pr Laureys pour l'intérêt et la qualité de leurs remarques lors de chacune de nos rencontres. Je remercie aussi le Pr Thys et le Pr Bouzat d'avoir accepté de lire ce travail et de partager leurs remarques. Merci à mesdames Anne Jeoris et Sabine Frare pour leur participation à l'organisation de la défense de cette thèse.

Je remercie Laurence Seidel qui m'a accompagné depuis le commencement et qui a toujours su avoir une vision claire de notre démarche. Aucun des travaux entrepris n'aurait pu voir le jour sans son précieux travail. Qu'il me soit permis de lui signifier ma gratitude pour l'efficacité de son travail et de lui signifier une nouvelle fois la surprise et la joie qui furent miennes à chaque fois qu'elle me transmettait toutes les réponses et données que j'espérais dans les 24h après notre rencontre alors que je les attendais quelques semaines ou mois plus tard .

Je remercie le Dr Klemens Horst (Aix-la-Chapelle) et les Professeurs Hans Christoph Pape (Aix-la-Chapelle) et Rolf Lefering (Cologne) pour la passionnante collaboration que nous avons eu le plaisir de vivre tous ensemble.

Je remercie mon ami le Dr Patrick Greiffenstein, chirurgien traumatologue au Trauma Center du University Medical Center de la Nouvelle Orléans, aux Etats-Unis. Sa générosité et sa bienveillance à mon égard lors de mon séjour là-bas furent tout simplement extraordinaires.

Je remercie le Dr Frédéric Swerts qui m'a rejoint, accompagné de M. Pierre-Yves Mathonet, étudiant en médecine, dans les derniers mois de cette aventure et dont la motivation à collaborer avec moi et à poursuivre l'aventure toujours plus avant sont sources d'un grand bonheur.

Je remercie le Dr Didier Moens, collègue aux urgences du CHU de Liège et responsable médical du Centre Médical Hélicoptère de Bra-sur-Lienne. Je le remercie pour l'intérêt qu'il a toujours porté à l'égard de mes travaux et pour l'efficacité de sa collaboration au quotidien.

Je remercie enfin Laura, ma compagne, qui a fait preuve d'un soutien indéfectible, en toutes circonstances, même lorsque mon implication dans mes travaux de recherche pouvait être envahissante pour notre vie familiale. Je la remercie de m'accompagner chaque jour dans

notre vie à deux, puis à trois avec l'arrivée d'Anna, notre merveilleuse fille et bientôt à quatre, pour mon plus grand bonheur.

A Rémy Phan Ba,

PUBLICATIONS EN LIEN AVEC LA THÈSE DE DOCTORAT

Implementation of a massive transfusion protocol in an emergency department. **Tonglet M**, Minon JM, Damas F, Clanet M, Vergnion M. Rev Med Liège. 2014 Feb;69(2):82-8

Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results from a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). **Tonglet ML**, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Crit Care 2014 Nov 26 ;18(6):648

Massive Transfusion protocol : a local two years' experience. **Tonglet M**, Minon JM, Pitance F, Degesves S. Acta Anaesthesiol Belg. 2015;66(4):35-9

Massive bleeding following severe blunt trauma: the first minutes that can change everything. **Tonglet ML**, Greiffenstein P, Pitance F, Degesves S. Acta Chir Belg. 2016 Feb;116(1):11-5

Early prediction of on-going hemorrhage in severe trauma: presentation of the existing scoring systems. **Tonglet ML**. Arch Trauma Res. 2016 Jun 20;5(4) :e33377

Massive transfusion in critical haemorrhage following trauma : Aren't we missing something ? **Tonglet ML**. Journal of Emergency Medicine, Trauma and Acute Care : Vol. 2016 1,5

Prehospital identification of trauma patients requiring transfusion: results of a retrospective study evaluating the trauma induced coagulopathy clinical score (TICCS) in 33,385 patients from the TraumaRegister DGU®. **Tonglet ML**, Lefering R, Minon JM, Ghuysen A, D'Orio V, Hildebrand F, Pape HC, Horst K. Acta Chir Belg 2017 Jun 22:1-6

Fibrinolysis shutdown in severely injured trauma patients: a new world to explore. **Tonglet ML**, Poplavsky JL, D'Orio V, Ghuysen A. J Am Coll Surg 2017 Dec;225(6):831-832

Thromboelastometry in trauma care : a place in the 2018 Belgian health care system ?

Tonglet ML, Poplavsky JL, Seidel L, Minon JM, D'Orio V, Ghuysen A. Acta Clin Belg 2018 Jan 4:1-7

Early identification of trauma patients in need for emergent transfusion: results of a single-center retrospective study evaluating three scoring systems. Swerts F, Mathonet P-Y, Ghuysen A, D'Orio V, Moens D, Seidel L, Minon J-M, **Tonglet ML**. *Soumis pour publication*.

Impact of a prehospital discrimination between trauma patients with or without early acute coagulopathy of trauma and the need for damage control resuscitation: rationale and design of a multicenter randomized phase II trial. **Tonglet ML**, Swerts F, D'Orio V, Moens D, Lens FX, Thoma M, Kreps B, Guillaume M, Donneau AF, Poplavsky JL, Minon JM, Ghuysen A. *Travail en cours*.

TABLE DES MATIÈRES

Glossaire des abréviations	11
Introduction générale.....	13
Chapitre 1 : Vers l'amélioration de la qualité des soins aux patients sévèrement traumatisés : le protocole de transfusion massive en question.....	18
1.1 Introduction.....	19
1.2 Matériel et méthodes.....	22
1.2.1 Site et conception de l'étude	
1.2.2 Le protocole de transfusion massive (figure 1)	
1.3 Résultats	23
1.4 Discussion	25
Chapitre 2 : De la coagulopathie induite par le traumatisme	28
2.1 Introduction.....	29
2.2 Hypothèses physiopathologiques	30
2.3 L'évolution temporelle du phénomène.....	33
2.4 Implication dans le cadre des protocoles de prise en charge du traumatisé.....	34
Chapitre 3 : Identification de la coagulopathie du traumatisé : intérêt de la thromboélastométrie	36
3.1 Introduction.....	37
3.2 Matériel et méthodes.....	40
3.2.1 Lieu et type d'étude	
3.2.2 Population	
3.2.3 Identification de la coagulopathie	
3.2.4 Statistiques	
3.3 Résultats	42
3.4 Discussion	47
Chapitre 4 : Identifier précocement les patients traumatisés souffrant d'un saignement massif et d'une coagulopathie	49
4.1 Introduction.....	51
4.2 Population et méthodes.....	56
4.2.1 Site et planification de l'étude	
4.2.2 Conception du score	

4.2.3 Données et analyses	
4.2.4 Statistiques	
4.3 Résultats	60
4.4 Discussion	65
Chapitre 5 : Evaluation de la pertinence du TICCS à identifier précocement les patients traumatisés souffrant d'un saignement massif ou d'une coagulopathie dans une cohorte européenne.....	67
5.1 Introduction.....	68
5.2 Matériel et méthodes.....	68
5.2.1 Planification de l'étude Liège/Aix-la-Chapelle	
5.2.2 Population	
5.2.3 Le TICCS « modifié »	
5.2.4 Statistiques	
5.3 Résultats	71
5.4 Discussion	74
Chapitre 6 : Améliorer la capacité prédictive du TICCS : le TICCS.BE.....	78
6.1 Introduction.....	79
6.2 Matériel et méthodes.....	80
6.3 Résultats	80
6.4 Discussion	84
Perspectives	86
Discussion générale et conclusions.....	93
Bibliographie.....	101
Annexe 1 : Présentation des différents scores et algorithmes décrits dans la littérature.....	109
Annexe 2 : Publications.....	118

GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS :

ABC : Assessment of Blood Consumption
ACT : Acute Coagulopathy of Trauma
AIS : Abbreviated Injury Scale
ATLS : Advanced Trauma Life Support
AUC : Area Under the Receiver Operating Characteristic curve
AVK : Anti Vitamine K
CE : Concentrés Erythrocytaires
CP : Concentrés Plaquettaires
CFT : Clot Formation Time
CGR : Concentrés de Globules Rouges
CHR : Centre Hospitalier Régional
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CITT : Cincinatti Individual Transfusion Trigger
CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée
CLY30 : Clot Lysis à 30 minutes
COAST : Coagulopathy of Severe Trauma
CPM : Coagulopathy Prediction Model
CSS : Conseil Supérieur de la Santé
CT : Clotting Time
DCR : Damage Control Resuscitation
DGU : Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
EACT : Early Acute Coagulopathy of Trauma
EB : Excès de Base
EIQ : Ecart Interquartiles
ETS : Emergency Room Blood Transfusion Score
EXTEM : exploration de la voie extrinsèque de la coagulation
FAST : Focused Assessment with Sonography for Trauma
FC : Fréquence Cardiaque
FIBTEM : exploration de la fibrinoformation
FR : Fréquence respiratoire
FT : Facteur Tissulaire
g : gramme
g/dl : gramme par décilitre
GCS : Glasgow coma Scale
Hb : Hémoglobine
Hct : Hématocrite
IC : Intervalle de Confiance
ICU : Intensive Care Unit
INR : International Normalized ratio
ISS : Injury Severity Score
LP : Liquide Physiologique
MCF : Maximum Clot Firmness
ML : Maximum Lysis
mmHg : millimètres de mercure

mmol : millimoles
MTA : Massive Transfusion Algorithm
MTS : Massive Transfusion Score
NOAC : Nouvel anticoagulant oral
PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor de type 1
PAS : Pression Artérielle Systolique
PFC : Plasma frais Congelé
PHTLS : Pre Hospital Trauma Life Support
PPSB : Prothrombine, proconvertase, Stuart, anti-hémophilique B
PT : Prothrombine Time
PTM : Protocole de Transfusion Massive
PWH : Prince of Walls Hospital
ROC : Receiver Operating Characteristic
ROTEM® : Rotational Thromboelastometry
SI : Shock Index
SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
SpO2 : Saturation pulsée en oxygène
TASH : Trauma-Associated severe hemorrhage Score
TBSS : Traumatic Bleeding Severity Score
TCA : Temps de Céphaline Activé
TEG : Thromboelastographie
TICCS : Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score
tPA : tissue Plasminogen Activator
TT : Temps de Thrombine
UNODC : United Nations Office on Drugs and Crime
uPA : urokinase Plasminogen Activator
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive
vWF : von Willebrand Factor

« The tragedy of the high accidental death rate is that trauma kills thousands who otherwise could expect to live long and productive lives, whereas those afflicted with malignancy, heart disease, stroke, and many chronic diseases usually die late in life. Thus many more millions of productive man-years are lost owing to deaths from accidents than from chronic diseases among older persons. The human suffering and financial loss from preventable accidental death constitute a public health problem second only to the ravages of ancient plagues or world wars. In one year alone vehicle accidents kill more than we lost in the Korean War, and in the past 60 years more Americans have died from accidents than from combat wounds in all of our wars ».

Accidental Death and Disability: The Neglected Disease of Modern Society.

R Adams Cowley

Introduction générale

Les traumatismes graves sont responsables de plus de deux millions de décès par an de par le monde. Ils représentent la première cause de décès des moins de 45 ans au sein des pays industrialisés. Dans son rapport de 1997, l'institut national de statistiques faisait état de 6292 décès par traumatisme de toute cause confondue en Belgique. Depuis 1995 en Belgique, le nombre d'accidents de la circulation a quelque peu réduit grâce aux mesures de prévention, passant de 50 744 en 1995 à 45 927 en 2010. Mais cela reste un chiffre interpellant, plaçant la Belgique en tête de peloton des pays d'Europe de l'ouest avec 11,5 décès par milliard de kms parcourus, c'est-à-dire davantage que chez tous nos proches voisins français, hollandais, allemands, anglais, espagnols, italiens ou scandinaves. En 2010, en Belgique, 786 personnes

sont décédées dans les suites d'un accident de la circulation, dont 348 en Wallonie. En outre, selon les chiffres du fond des accidents du travail, actuellement un peu moins de 100 travailleurs décèdent chaque année dans les suites d'un accident de travail, mais le nombre global d'accidents reste élevé et la proportion d'accidents graves a augmentée de 2,7% en 1985 à 3,7% en 2005. Enfin, bien que fort heureusement moins fréquent dans notre pays, les traumatismes par violence interpersonnelle ou collective, lors de règlements de compte, de guérillas urbaines, de conflits armes ou d'attentats sont pourvoyeurs d'une morbidité et d'une mortalité considérables.

Historiquement, la prise en charge des patients sévèrement traumatisés doit beaucoup à l'expérience acquise lors des conflits armés, particulièrement après la seconde guerre mondiale. Ainsi, l'on doit à R Adams Cowley, un des pionniers de la médecine d'urgence souvent considéré comme l'un des pères fondateurs de la médecine traumatologique, l'observation que beaucoup de traumatisés sévères pouvaient être stabilisés pour autant qu'ils soient rapidement transportés, idéalement dans l'heure suivant cette blessure initiale, vers un hôpital militaire où un chirurgien était présent. Bien qu'assez paradoxalement aucune étude contrôlée de large ampleur n'ait jamais validé cette observation dans le monde civil à ce jour, cette notion empirique d'heure d'or (la fameuse *golden hour* anglosaxonne), fondée sur l'expérience accumulée par ce médecin de talent, reste à la base de la conception d'une relation inversement proportionnelle entre issue favorable et temps écoulé avant traitement définitif de la cause du saignement. Ce sont pareillement ces observations qui ont conditionné l'établissement de centres spécialisés en traumatologie au début des années 1970 et le changement radical du paradigme dominant jusqu'alors privilégiant le transport vers « l'hôpital le plus proche d'abord ». Le défaut majeur de ce système était en effet que l'hôpital le plus proche n'était hélas pas toujours celui le plus capable de traiter les patients sévèrement traumatisés. Ironiquement, il fallut qu'un jeune procureur impliqué dans un accident automobile presque fatal soit sauvé grâce à son transport direct au Centre de traumatologie de Choc de l'Université du Maryland pour lui permettre d'influencer positivement, grâce à ses charges politiques successives locales puis d'état et enfin fédérales, la constitution de centres de traumatologie spécialisés. La politique "de l'hôpital le plus proche d'abord" fût finalement abandonnée et les systèmes médicaux de secours à travers les États-Unis suivirent le modèle préconisé par R Adams Cowley, celui de l'hôpital le plus adapté.

La définition épidémiologique d'un décès par traumatisme a longtemps utilisé, comme critère de recherche et d'amélioration des pratiques, la survie à la sortie de l'hôpital. Dans une

publication devenue classique, Donald Trunkey rapportait en 1983 une distribution tri-modale de la mortalité basée sur cet intervalle temporel entre le traumatisme et le décès, définissant la base sur laquelle, au cours des 30 années suivantes, les stratégies visant à réduire cette hécatombe allaient se fonder : prévention, sécurité des véhicules, transport accéléré, adoption de protocoles d'interventions et de réanimation du traumatisé par les équipes pré-hospitalières, constitution de centres spécialisés en traumatologie, régulation des appels,(1).

Dans cette vision classique, le premier pic de mortalité représente la mortalité *immédiate*, celle des victimes décédant sur place ou peu après leur arrivée aux urgences (dans l'heure généralement), la plupart du temps de lésions sévères. De manière intéressante, malgré les progrès enregistrés en matière d'aide médicale urgente, de soins pré hospitaliers ou encore de prévention, la proportion de décès survenant immédiatement est restée invariable au cours du temps, à près de 50-60 %. Le second pic de mortalité dite *précoce*, estimé par Trunkey à 30 % des décès, concerne les malades décédant dans les premières 24 heures suivant leur admission. Il s'agit alors de malades présentant des lésions sévères mais potentiellement curables lorsque des soins optimaux leurs sont prodigués. Paradoxalement, la proportion des décès observée dans ce groupe de malades pour lesquels un accès privilégié et rapide vers une structure apte à gérer les polytraumatisés sévères fut adopté, est aussi restée presque identique au cours du temps, de l'ordre de 25 à 30 %. Assez curieusement, l'amélioration notée au cours des ans concerne essentiellement celle du troisième pic de décès, dit *tardifs* parce qu'ils surviennent au delà de 24 heures, le plus souvent par défaillance multi-organique ou sepsis, et chez lesquels on observe une réduction drastique de la mortalité, estimée à aujourd'hui à seulement 9 %. Cette amélioration semble principalement attribuable à l'amélioration de la qualité des soins de réanimation prodigués.

Ces observations ont ainsi fait remettre en question la distribution tri-modale des décès décrite par Trunkey pour lui substituer une distribution bimodale (2). D'autres chercheurs se sont enfin intéressés à la mortalité observée chez les traumatisés après leur séjour hospitalier. De manière interpellante, ils ont constaté dans les années qui suivent le trauma une mortalité accrue par rapport à la population générale, principalement liée à une péjoration d'affections chroniques (3).

Il apparaît donc fondamental aujourd'hui de s'interroger sur l'insuffisance actuelle à endiguer la mortalité *précoce* des malades admis dans nos institutions. A cette fin, il semble de plus en plus indispensable de pouvoir identifier, parmi ceux-ci, les blessés pouvant bénéficier d'une

réanimation transfusionnelle idoine. Classiquement, une distinction est généralement opérée entre les patient souffrant d'un traumatisme pénétrant et ceux atteint par un traumatisme non pénétrant, contondant (nommé *blunt trauma* en anglais), deux sous catégories de patient qui diffèrent à bien des égards. Les traumatismes pénétrants se rencontrent avec une incidence élevée dans les zones de conflits armés mais aussi dans des régions urbaines souffrant d'une criminalité importante telles que dans de nombreuses villes des Etats-Unis ou en Amérique latine. Le rapport de l'United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) rapporte ainsi, pour l'année 2015 un total de 15,696 homicides aux Etats-Unis, 20,762 au Mexique ou encore 55,574 au Brésil, contre 220 pour notre pays (4). Une de leur caractéristique est leur propension à souffrir de lésions vasculaires (veineuse ou artérielle), unique ou multiples, donnant lieu à un saignement actif à haut débit et un risque de mortalité à court terme très élevé, par exsanguination, alors que les lésions tissulaires, bien que pouvant être très importantes selon le type d'objet ou de projectile sont généralement limitées, mais volontiers gravissimes. Une autre caractéristique notable est celle de la population touchée : la plupart du temps, en zone de guerre comme en zone civile, il s'agit de patients jeunes, en bonne santé, sans antécédents médico-chirurgicaux et sans traitement. D'un point de vue diagnostic, l'existence des lésions et du choc hémorragique y est généralement plus évidente que dans les traumatismes non pénétrants et la vision globale de la situation plus rapide à obtenir. D'un point de vue thérapeutique, ce type de patient devrait nécessiter avant tout de chirurgiens expérimentés et de transfusions initiales précoces et agressives.

Les traumatismes non pénétrants (*blunt trauma*) ont une prévalence dans notre pays largement supérieure à celle des traumatismes pénétrants. Ils se caractérisent moins volontiers par une plaie vasculaire avec saignement à haut débit et davantage par de multiples lésions tissulaires dont certaines peuvent s'associer de saignements graves. Si les accidents de la circulation touchent, comme les traumatismes pénétrants, des personnes jeunes et en bonne santé, on retrouve par contre une prévalence plus importante de patients plus âgés, aux antécédents médico-chirurgicaux et sous médication, dans les chutes. Au plan diagnostic, la compréhension globale des enjeux en cours, l'identification de toutes les lésions post-traumatiques et des besoins thérapeutiques y est beaucoup plus complexe. Les lésions sont multiples, certaines graves et évidentes, d'autres plus discrètes et difficiles à trouver. Les sources de saignement peuvent être multiples et à des degrés d'implication divers. D'un point de vue thérapeutique, ces patients requièrent parfois la gestion concomitante de plusieurs interventions salvatrices : gestion des voies aériennes, gestion d'un traumatisme cérébral, d'une potentielle lésion

médullaire, d'une hémorragie interne, de fractures des os longs, de plaies,... Enfin, l'évolution est généralement plus lente que pour les traumatismes pénétrants et grevée de davantage de complications, de morbidité résiduelle et de séjours hospitaliers prolongés. L'existence ou non de lésions cérébrales influence beaucoup l'évolution à moyen et long terme de ce type de patients.

Il nous semble cependant opportun d'envisager une seconde façon de catégoriser les patients traumatisés selon qu'ils souffrent ou non d'une hémorragie post traumatique et/ou d'une coagulopathie. Des profils variés apparaissent alors : les patients ne souffrant ni d'hémorragie active ni de coagulopathie ou souffrant d'une hémorragie active « chirurgicale » sans coagulopathie et les patients ne souffrant pas d'hémorragie mais souffrant d'une coagulopathie de dilution simple, d'une coagulopathie de consommation débutante ou encore ceux souffrant d'une hémorragie active et d'une coagulopathie de consommation.

En effet, la réanimation transfusionnelle idéale fait l'objet de nombreuses recherches, théories et débats, tant en ce qui concerne le ratio entre les trois dérivés sanguins à utiliser que de l'opportunité et des moyens d'enrayer les phénomènes de coagulopathie éventuellement présent.

Ces éléments nous ont incité, en tant que soignants à porter notre réflexion, nos interrogations et notre investigation scientifique sur ces aspects de la prise en charge des traumatisés. Nous nous sommes plus spécifiquement interrogés sur les moyens d'optimiser la prise en charge aigue des patients atteints d'un traumatisme grave, afin de réduire leur mortalité *précoce* lorsqu'ils souffrent d'une hémorragie post traumatique ou d'une coagulopathie.

Chapitre 1

Vers l'amélioration de la qualité des soins aux patients sévèrement traumatisés : le protocole de transfusion massive en question.

Implementation of a massive transfusion protocol in an emergency department. Tonglet M, Minon JM, Damas F, Clanet M, Vergnion M. Rev Med Liège. 2014 Feb;69(2):82-8

Massive Transfusion protocol : a local two years' experience. Tonglet M, Minon JM, Pitance F, Degesves S. Acta Anaesthesiol Belg. 2015;66(4):35-9

Massive bleeding following severe blunt trauma: the first minutes that can change everything. Tonglet ML, Greiffenstein P, Pitance F, Degesves S. Acta Chir Belg. 2016 Feb;116(1):11-5

Massive transfusion in critical haemorrhage following trauma : Aren't we missing something ? Tonglet ML. Journal of Emergency Medicine, Trauma and Acute Care : Vol. 2016 1,5

"Skewered through and through with office pen, and bound hand and foot with red tape."

David Copperfield, Charles Dickens, Chapter 43

« Presque tous les blessés sont tourmentés par une soif intense, surtout ceux qui ont perdu du sang. Donc tout d'abord, le brancardier fera boire de l'eau bien fraîche dont sa gourde est munie. S'il est affaibli, s'il a froid, grelotte, le réchauffer et lui administrer un cordial (vin, liqueur, grog chaud, café). S'il est en état de syncope ou d'asphyxie, appliquer les traitements connus. »

Manuel de l'ambulancier, Dr V. TONGLET, Croix Rouge de Belgique, 1903

1.1 Introduction

Dès 1974, à l'entame d'une de ses publications originales, Donald D. Trunkey, l'un des pères fondateurs de la chirurgie traumatologique moderne, indiquait que la profession médicale devait se rendre à l'évidence : non seulement le trauma demeurerait un problème de santé publique non résolu, mais l'on pouvait à juste titre le considérer comme l'épidémie « négligée » de la société moderne (5).

Sur la base d'une analyse minutieuse de la situation de l'époque, il s'interrogeait alors sur les solutions susceptibles d'enrayer cette épidémie. Selon lui, les problèmes à considérer en priorité dans la perspective du développement de soins adéquats étaient de quatre niveaux : communication, transport, formation et adéquation des services (pré)-hospitaliers impliqués dans les soins. Concernant ce dernier point, il plaidait afin que les services hospitaliers en charge de ces cas puissent être explicitement catégorisés de telle manière que le niveau de soins prodigué soit connu de tous. Pareil souhait trouvait sa motivation dans la création, dès 1961 à Baltimore et 1966 à Chicago, des deux premiers centres dédiés à la prise en charge pluridisciplinaire des traumatisés, appelés alors, Trauma Centers. Depuis lors, de tels centres n'ont cessés de se multiplier à travers ce pays, pour atteindre le chiffre de 203 à ce jour. Au

plan organisationnel, l'appellation Trauma Center correspond plus précisément à ce qui en constitue le premier niveau, le plus haut dans l'échelle du système des soins aux patients traumatisés selon les critères imposés par l'American College of Surgeons permettant une accréditation par le Verification Review Committee (6). Dans les faits, cette échelle en comporte généralement trois (cinq dans certains états), les niveaux 2 et 3 correspondant à des niveaux d'exigence de moindre importance de la part des comités de certification autorisant une infrastructure amoindrie par rapport au niveau 1.

Diverses publications ont permis de démontrer l'efficacité des mesures proposées empiriquement par D. Trunkey.

Ainsi, en 2001, Nathens démontrait l'existence d'une relation étroite entre le volume de patients sévèrement traumatisés pris en charge dans une structure et leur devenir (7). En 2005, Demetriades faisait état de la même conclusion : un meilleur devenir pour les patients sévèrement traumatisés dans les centres de niveau 1 par comparaison aux centres de niveaux inférieurs (8). En 2002, le Swedish Medical Center de Denver, Colorado passait du niveau 2 au niveau 1. Après six années d'expérience, les analyses réalisées permettaient de démontrer une baisse significative de la mortalité globale des patients admis, plus importante encore pour les patients sévèrement traumatisés. Ainsi, pour des valeurs ajustées d'âge, de sexe, d'Injury Severity Score (ISS) (l'ISS est un score allant de 0 à 75 points, utilisé pour évaluer la sévérité des lésions corporelles liées au traumatisme), de mécanismes lésionnels, de paramètres vitaux d'admission et de comorbidités, la mortalité globale diminuait de 3,48% à 2,50%, alors que celle des patients avec ISS supérieur à 15 (patients sévèrement traumatisés) régressait de 14,11% à 8,99% (9). Enfin, en 2009, Cudnik publiait une étude multicentrique rétrospective de cohortes incluant 18 103 patients, dont la moitié étaient pris en charge en centres de niveau 1 et l'autre en centres de niveau 2, confirmant une mortalité moindre en niveau 1 (Odd Ratio 0,75 intervalle de confiance 95% [0,50-0,98]) (10).

Divers éléments concourent certainement à cet impact épidémiologique. L'un d'entre eux, l'existence en leur sein d'une collaboration étroite entre les cliniciens et le service de transfusion sanguine à travers l'existence de protocole de transfusion massive (PTM), a particulièrement suscité notre intérêt. Les objectifs d'un tel PTM s'avèrent en pratique multiples :

- améliorer la communication entre les cliniciens et le service de transfusion sanguine,
- améliorer la disponibilité des produits sanguins et diminuer le délai de livraison des produits sanguins au lit du malade,
- faciliter la prise en charge en proposant aux cliniciens un protocole structuré, prédéfini, clair, connu de tous et, enfin,
- établir les éléments nécessaires à une réanimation transfusionnelle et hémostatique en intégrant les notions de ratio entre les différents produits sanguins (Concentrés Erythrocytaires (CE), Plasma et Plaquettes) ou en guidant le service de transfusion pour la gestion des règles de compatibilité et le choix des CE dans ces situations d'urgences immédiates.

Les données de la littérature concernant ce type de protocole et leur impact potentiel restent assez limitées à ce jour. La plupart d'entre elles proviennent de centres hyperspécialisés civils ou militaires, le contenu des PTM varie sensiblement d'une institution à une autre (11) et il en est parfois de même de la qualité globale de l'institution. En outre, certains de ces concepts ont été adaptés à des hémorragies sévères d'origine non traumatique, post-chirurgicale, gastro-intestinale ou du postpartum, rendant leur interprétation difficile. Enfin, si diverses études ont démontré une baisse de la mortalité après la création d'un PTM au sein de centres hyperspécialisés (12,13,14), une diminution du taux de complications post-traumatiques (15) ou de la durée globale d'hospitalisation (16), d'autres études n'ont, au contraire, démontré aucun bénéfice (17). En 2013, une revue systématique de la littérature identifiait huit études évaluant le bénéfice de l'implantation d'un PTM : deux d'entre elles démontraient une baisse de la mortalité à trente jours et six ne démontraient aucune différence de mortalité à trente jours. Il semble néanmoins que l'utilisation d'un PTM pourrait contribuer à la réduction du nombre total de produits sanguins transfusés au patient dans les suites de son traumatisme (12,16). Mais cet élément est débattu puisque d'autres études démontrent, au contraire, une augmentation des transfusions et le gaspillage de certaines unités de produits sanguins, délivrées mais non transfusées aux patients (118,19).

Sur la base de ces observations initiales et dans l'objectif de tenter d'accroître les données existantes sur ce sujet, il nous a semblé pertinent d'intégrer cette approche dans notre pratique clinique en développant un protocole original de transfusion massive au sein de notre institution et d'en évaluer rétrospectivement l'impact.

1.2 Matériel et méthodes

1.2.1 Site et conception de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle, réalisée deux ans après l'implémentation d'un protocole de transfusion massive au sein du Centre Hospitalier Régional de la Citadelle à Liège. Il s'agit d'un hôpital tertiaire, comportant 906 lits d'hospitalisation, dont 48 de soins intensifs. Le service des urgences y accueille annuellement 90 000 patients, dont une centaine de traumatisés graves.

Le protocole a été implémenté en juin 2013 et l'analyse des données a été réalisée en 2015.

1.2.2 Le protocole de transfusion massive (PTM) (figure 1)

Avant l'implémentation du protocole, l'administration des produits sanguins était laissée à l'appréciation individuelle des médecins sans directive spécifique, notamment en ce qui concerne le rapport plasma/concentré érythrocytaire/plaquette. Pareille situation était à l'origine d'une grande variabilité des pratiques.

Dès le 1^{er} juin 2013, l'activation du MTP était motivée par la présence d'un choc hypovolémique associé à une suspicion clinique élevée d'hémorragie ne répondant pas à un bolus initial de liquides cristalloïdes administré par voie intraveineuse. L'activation du protocole était possible en pré-hospitalier. Le MTP était activé par le médecin en charge du malade, par appel téléphonique au centre de transfusion. Les deux premières unités de concentré érythrocytaire étaient immédiatement disponibles au sein du service des urgences. Une fois le protocole activé, la banque de sang délivrait de manière prédéfinie 4 unités de concentrés érythrocytaires, 3 unités de plasma frais congelé toutes les 20 minutes, accompagnées d'un concentré plaquettaire une fois sur deux.

Le protocole incluait les indications concernant l'administration d'agents hémostatiques tels que l'acide tranexamique, le fibrinogène concentré ou le complexe prothrombinique concentré. De même, il comportait des recommandations en ce qui concerne la réalisation de prélèvements de sang en vue du suivi du taux d'hémoglobine, de lactate et des paramètres de la coagulation. Le médecin en charge était tenu de prévenir la banque du sang de la cessation du protocole dès que la situation ne nécessitait plus la livraison de produits sanguins (contrôle de l'hémorragie ou décès du patient).

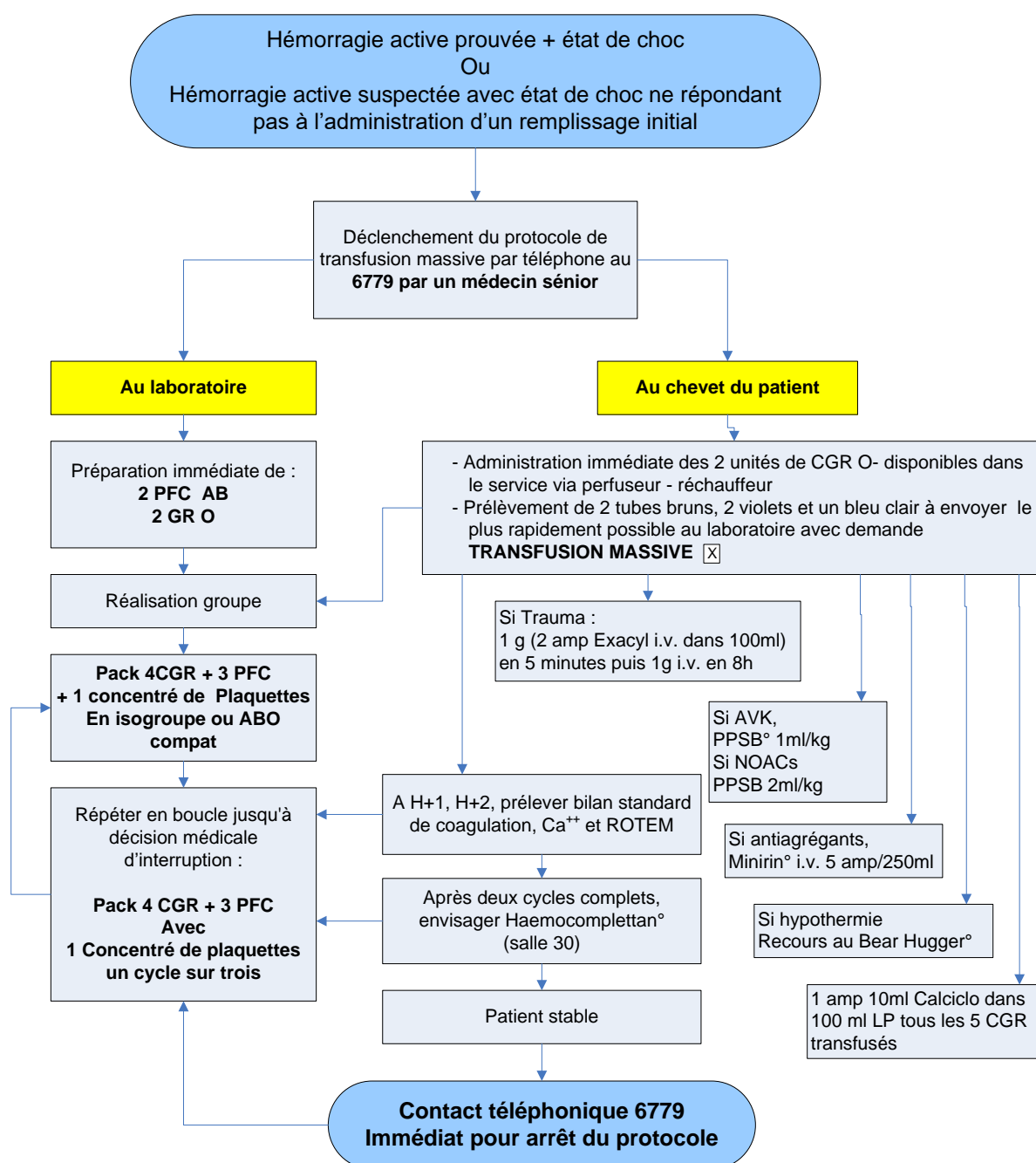


Figure 1. Protocole de transfusion massive du CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

1.3 Résultats

Vingt-neuf des trente-trois activations du protocole de transfusion massive le furent depuis le service des urgences, le plus souvent pour des patients sévèrement traumatisés (69.6%). Le nombre moyen d'unités de concentrés érythrocytaires transfusées par patients était de 8.3 et

seuls 27.9% des patients furent transfusés de plus de 10 unités de concentrés érythrocytaires sur les premières 24 heures.

Le tableau 1 présente les données issues de cette analyse.

Nombre d'activations	33
CE > 10 sur les premières 24h	9
Traumatisme grave	23 (69.6%)
Hémorragie digestive	4 (12.1%)
Hémorragie per- ou post- opératoire	4 (12.1%)
Hémorragie obstétricale	2 (6.06%)
CE transfusés sur les premières 24h (unités)	8.3 (2-23)
Plasma transfusés sur les premières 24h (unités)	7.3 (0-18)
CP transfusés sur les premières 24h (nombre de concentrés)	0.8 (0-3)
Ratio Plasma/CE/CP (médianes)	1/1.13/0.6
Chirurgie d'hémostase en urgence	13 (39.3%)
Radiologie interventionnelle en urgence	2 (6.06%)
Transfert vers les soins intensifs	18 (54.5%)
Survie à 24h	25 (75.7%)
Survie à 30 jours	22 (66.7%)
Survie à 90 jours	22 (66.7%)
Survie à 1 an	21 (63.6%)
Survie à 1 an pour les patients transfusés de plus de 10 CE sur 24h	4 (44.4%)
Survie à 24h pour les traumatisés	16 (69.5%)
Survie à 1 an pour les traumatisés	14 (60.8%)
Décès par choc hémorragique	4 (12.1%)
Décès par défaillance multi-organique	5 (15.1%)
Décès par mort cérébrale	3 (9.09%)

Tableau 1. Caractéristiques générales de la population (33 patients ayant bénéficié du PTM)

1.4 Discussion

Traditionnellement, la définition de la transfusion massive est la transfusion de plus de dix unités de concentrés érythrocytaires sur les premières 24 heures. Les résultats de l'analyse rétrospective menée après deux ans d'utilisation d'un protocole de transfusion massive au sein de notre institution objectivent une activation du protocole à 33 occasions, mais au cours desquelles seuls 9 patients (27.2 %) répondaient à ce critère. Ainsi, paradoxalement, il semblerait donc que l'utilisation du protocole de transfusion massive ait rarement été associée à une transfusion massive par la suite. Cette constatation nous a amené à nous interroger sur cette suractivation du protocole et plus particulièrement sur les motifs potentiellement impliqués dans les errances associées aux décisions de son activation.

La définition rétrospective de la transfusion massive nous semble grevée d'un handicap majeur dans pareil contexte. En effet, par nature, elle ne peut guère offrir d'aide aux cliniciens dans la mesure où elle définit une situation à postériori, une fois celle-ci achevée. Afin de circonvenir, au moins partiellement, cet inconvénient, une définition alternative de la transfusion massive a été proposée, lorsque le bilan réalisé à la fin de la première heure de soin fait état du recours à la transfusion de plus de 4 unités de CE. Nonobstant, la définition traditionnelle de la transfusion massive nous paraît dès lors donc davantage convenir au contexte de l'analyse scientifique critique qu'immédiatement utile sur le terrain clinique. Cette difficulté identifie un problème crucial qui est celui de trouver une modalité de reconnaissance précise de la situation rencontrée par nos patients, c'est à dire du critère utile à définir ceux-ci. Convient-il de les définir par les symptômes qu'ils présentent, par leurs signes cliniques ou encore par la nécessité de recourir à tel ou tel traitement ? Cette dernière alternative pose à elle seule la question de savoir si ce traitement est toujours le plus approprié à leur condition. Ainsi la transfusion massive ne pourrait-elle pas parfois être le reflet d'un échec thérapeutique plutôt que la réponse thérapeutique adéquate ?

Il nous semble crucial à ce stade de rappeler que la réanimation transfusionnelle ne représente jamais, à elle seule, la réponse thérapeutique adaptée à une hémorragie (qu'elle soit post-traumatique ou non d'ailleurs), qui doit nécessairement comporter un versant causal, par une prise en charge chirurgicale ou endovasculaire visant à tarir le saignement.

L'utilisation, surtout si elle s'avère en partie inadéquate, d'un PTM pose la question éthique du gaspillage des produits sanguins. Notre expérience locale nous a en effet montré qu'il n'est pas rare que les dernières unités de plasma décongelées et délivrées auprès du patient, juste avant l'interruption du PTM (pour arrêt du saignement et stabilisation clinique ou en cas de décès du patient) ne soient pas administrées ni au patient pris en charge, ni à autre patient dans l'institution.

Confrontés à cette reconnaissance a posteriori et à l'observation du gaspillage transfusionnel, nous nous sommes interrogés sur le ou les critères susceptibles d'offrir au clinicien l'outil décisionnel quant au déclenchement du protocole de transfusion massive. Pareille interrogation revient à identifier le moyen de définir adéquatement le besoin transfusionnel a priori, c'est à dire d'anticiper les besoins transfusionnels extraordinaires, leur bénéficiaire idéal, en tenant compte des outils diagnostics disponibles sur le terrain pratique. Ainsi, convenir du bénéficiaire idéal mériterait d'exprimer de manière explicite les bénéfices attendus d'un protocole de transfusion massive à titre individuel. Dans ce contexte, plusieurs questions se posent. S'agit-il uniquement de fournir une quantité importante de produits sanguins, de concentrés érythrocytaires comme semble le dire la définition traditionnelle de la transfusion massive ? S'agit-il également de livrer plus précocement des produits sanguins et en particulier du plasma et des plaquettes ? Cela permettrait-il un éveil global de l'équipe soignante et des autres intervenants de l'institution à cette situation clinique critique ?

Notre analyse rétrospective, tout comme la majorité des études relatives à la transfusion massive, ne nous a pas permis d'offrir de réponses quant au délai écoulé entre le traumatisme et le déclenchement du protocole de transfusion massive, information qui permettrait pourtant de différencier les patients ayant, d'emblée, une hémorragie massive avec un besoin transfusionnel exceptionnel, de ceux qui nécessitent une importante quantité de produits sanguins parce que le délai de prise en charge s'avère prolongé avec un saignement atteignant peu à peu des proportions majeures. Ainsi, une méta-analyse américaine a démontré que le délai moyen entre le traumatisme et l'admission à l'hôpital est de 30 minutes pour les transports routiers et d'un peu plus de 60 minutes pour les transports hélicoptérés (21). La majeure partie de ce que certains appellent la « golden-hour » a donc lieu durant la phase pré-hospitalière, avant l'arrivée dans un hôpital, qui est donc déterminante pour le devenir du patient (22). Dans ce domaine, les recommandations actuelles favorisent la **Damage Control Resuscitation (DCR)**, concept invoquant que les patients souffrant d'hémorragie grave nécessitent les trois éléments suivants : un recours limité aux cristalloïdes, un usage libéral des produits sanguins et le recours

à une hypotension permissive tant qu'une hémostase chirurgicale définitive n'a pas été obtenue (22,23). Ironiquement, cette stratégie fût initialement proposée en 1910 par le célèbre physiologiste américain Walter Cannon et fût par la suite partiellement ignorée pendant près d'un siècle (24). De récentes données suggèrent qu'un recours plus précoce aux produits sanguins, dès la période pré-hospitalière, serait bénéfique. La transfusion pré-hospitalière de concentrés érythrocytaires semble réalisable et bénéfique (25-27). La transfusion pré-hospitalière de plasma est également à l'étude (28). L'instauration de la transfusion de produits sanguins dès la période pré-hospitalière semblerait être une opportunité supplémentaire pour améliorer notre prise en charge. Enfin et de manière complémentaire, cette période pré-hospitalière devrait en outre également être l'occasion de contrôler un éventuel saignement par compressions externes, mise en place de garrots, stabilisation et immobilisation précoce des lésions fracturaires.

Conclusions :

Si la création de centres hyperspécialisés, aguerris et dotés de moyens techniques et humains adaptés semble être indispensable afin d'améliorer la prise en charge des traumatisés graves, la création et l'implémentation de protocole de transfusion massive peut se heurter à divers écueils dont notamment la difficulté de définir a priori les bénéficiaires potentiels de ce type de protocole, idéalement dès la phase pré-hospitalière.

Sur la base de nos observations de l'implémentation d'un protocole de transfusion massive, c'est à cette notion que nous avons décidé de consacrer notre attention pour la suite de nos travaux.

Chapitre 2

De la coagulopathie induite par le traumatisme.

Fibrinolysis shutdown in severely injured trauma patients: a new world to explore. Tonglet ML, Poplavsky JL, D'Orio V, Ghuysen A. J Am Coll Surg 2017 Dec;225(6):831-832

« La nature de notre esprit nous porte à chercher l'essence et le pourquoi des choses. »

Claude Bernard, 1865

2.1 Introduction

Le concept de coagulopathie fût initialement évoqué, dans le contexte des hémorragies graves, au sein d'un syndrome associant acidose, hypothermie et coagulopathie (29). Egalement appelé triade létale, cette triple association est en effet pourvoyeuse d'un risque accru d'hémorragie incontrôlable, pérennisant l'hémorragie et l'aggravant. L'hypothermie peut être causée par l'environnement (environnement extérieur, salle d'opération, patient déshabillé, ...) et est nettement accentuée par l'existence du phénomène hémorragique lui-même, responsable d'un état de choc hypovolémique, d'une vasoconstriction secondaire et d'une perte de masse sanguine et, donc, notamment calorique. Le recours à l'expansion volémique par des liquides froids (à température ambiante pour les cristalloïdes par exemple, à 4 °C pour les concentrés érythrocytaires non réchauffés) accentue de plus le phénomène. Elle est alors responsable d'une altération de la fonction des facteurs de coagulation (dont l'activité in vitro diminue avec la température) (30,31) et d'une dysfonction plaquettaire (32). L'acidose, quant à elle, entraîne également une dysfonction plaquettaire (33,34). Ainsi se constitue un cercle vicieux délétère, l'hémorragie en elle-même accentue le phénomène, par deux mécanismes : la perte pure et simple d'une certaine proportion des acteurs de la coagulation (facteurs de coagulation, plaquettes, ...) et d'autre part le développement de l'état de choc hypovolémique, lui-même responsable d'une aggravation de l'hypothermie et d'une accentuation de l'acidose. Dès lors, tout retard de prise en charge entraîne une situation d'autant plus sévère puisque les pertes sanguines sont majorées, l'état de choc et donc l'acidose plus marquée, l'hypothermie plus profonde.

La stratégie longtemps utilisée consistant à précocement corriger l'état de choc hypovolémique par une compensation volémique s'explique en partie ici : en corrigeant l'hypovolémie, cette expansion est destinée à assurer une meilleure perfusion tissulaire et donc un degré moindre d'acidose. Cependant, l'infusion de liquides est également responsable d'une dilution des facteurs de coagulation, des plaquettes et des globules rouges puisqu'une telle stratégie thérapeutique en est totalement dépourvue. La dilution ainsi créée contribue à une altération

supplémentaire de la coagulation et de la fonction plaquettaire. Une coagulopathie de dilution est donc susceptible de s'associer à la coagulopathie déjà existante en développement l'hypothermie et l'acidose, risquant ainsi de pérenniser davantage le saignement (35,36).

Plusieurs mécanismes physiopathologiques (acidose, hypothermie, pertes sanguines, dilution par remplissage vasculaire) semblent donc être impliqués dans le développement progressif d'une coagulopathie complexe chez un patient souffrant d'une hémorragie active. Ces mécanismes aggravent le phénomène hémorragique et influencent négativement le pronostic du patient, comme mis en évidence par l'étude menée en 2003 par Brohi et ses collègues : le degré d'acidose à l'admission est corrélé au degré de coagulopathie et à la mortalité (37). Mais cette étude mettait également en évidence un point essentiel qui va constituer un virage important dans la compréhension de la coagulopathie chez les traumatisés : elle démontre en effet l'existence d'une coagulopathie dès l'admission et ce chez une proportion plus importante de patients qu'attendue à l'époque (24,4 % des patients présentaient en effet une coagulopathie à l'admission, définie dans ce travail par un temps de prothrombine supérieure à 18 secondes, un temps de céphaline activée (TCA) supérieur à 60 secondes ou un temps de thrombine (TT) supérieur à 15 secondes). L'existence de cette coagulopathie était corrélée à une mortalité nettement accrue (46,0 % contre 10,9%), dévoilant ainsi un rôle plus important que l'on ne le soupçonnait jusque-là, notamment parce qu'elle survient chez plus de patients qu'attendus, qu'elle est plus précoce qu'imaginé et qu'elle n'est pas corrélée à l'administration d'un remplissage vasculaire. Une nouvelle entité physiopathologique était dès lors définie, nommée la coagulopathie induite par le traumatisme complétant les autres étiologies de coagulopathie et aggravant lourdement le pronostic des patients qui en souffrent.

2.2. Hypothèses physiopathologiques

Si cette coagulopathie est spécifique des hémorragies post-traumatiques, son mécanisme physiopathologique n'est alors pas connu. A partir de 2003, la physiopathologie de cette coagulopathie va faire l'objet de nombreux travaux de recherche. Deux théories vont initialement se dégager et s'opposer l'une à l'autre.

La théorie dite « anglo-saxonne », puisqu'elle naît de la recherche anglaise et américaine, présente le phénomène dit d'Acute Coagulopathy of Trauma (ACT) comme un mécanisme physiopathologique complexe faisant intervenir les éléments suivants (38):

- Les lésions tissulaires liées au traumatisme : ces lésions incluent notamment des lésions de l'endothélium vasculaire avec exposition de facteur tissulaire (TF), de facteur de von Willebrand (vWF), de l'activation et dès lors fixation du facteur VIIa avec, en conséquence, l'activation de la coagulation. Ces lésions endothéliales entraînent également une activation de la protéine C par l'intermédiaire de la liaison entre la thrombomoduline et de la thrombine. L'activation de la protéine C est alors à l'origine d'une baisse de l'inhibition de la fibrinolyse et, en conséquence, d'une activité fibrinolytique anormalement accrue (39,40).
- L'hypoperfusion liée à l'état de choc entraîne une acidose et une hypothermie qui contribuent au développement de la coagulopathie. Elle intervient également dans le phénomène d'activation et de consommation de la coagulation via l'activation de la voie de la protéine C.
- La dilution éventuelle par le recours au remplissage intravasculaire par liquides cristalloïdes.
- L'activation de molécules pro-inflammatoires telles que des prostaglandines ou des cytokines (41,42). Celles-ci contribueraient à une altération de la fonction plaquettaire (43) et à l'activation de la voie de la protéine C.

Cette vision anglo-saxonne s'opposera longtemps à la vision japonaise. Celle-ci présente la coagulopathie du traumatisé comme une sous-catégorie spécifique de la Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD). Elle serait, à l'inverse de la CIVD rencontrée dans le sepsis par exemple, caractérisée par un phénotype initial de type fibrinolytique (et donc pro-hémorragique), suivi d'un phénotype thrombotique (44,45). Tout comme dans la vision anglo-saxonne, cette phase initiale fibrinolytique serait le résultat d'une activation anormale de la fibrinolyse par l'intermédiaire de la plasmine ou de l'élastase neutrophile (46).

Des travaux plus récents vont ensuite s'intéresser de plus près à l'endothélium vasculaire et à son implication dans le développement de la coagulopathie liée au traumatisme. Les cellules endothéliales sont recouvertes, sur leur surface intravasculaire, par le glycocalyx. Celui-ci joue un rôle majeur dans l'adhésion des cellules endothéliales (47), la capacité de filtration de celles-ci est donc étroitement impliqué dans de nombreux phénomènes physiopathologiques comme par exemple la fuite capillaire du sepsis (48). Les lésions tissulaires liées au traumatisme

entraînent des ruptures de l'endothélium et du glycocalyx (49,50). Cette dégradation du glycocalyx et de sa fonction induirait alors une coagulopathie endogène (51), notamment liée à une augmentation de substances liées au glycocalyx telles que le syndecan-1 ou la thrombomoduline, responsables de l'apparition de molécules aux propriétés anticoagulantes et, en conséquence, d'une dérégulation de la balance coagulation/anticoagulation (52,53).

Plus récemment encore va émerger une nouvelle conception, originale, qui ne considère plus le sang et l'endothélium vasculaire comme deux entités séparées. Elle ne considère plus non plus l'endothélium comme un tissu mais regroupe sang et endothélium dans un unique organe à part entière. Par la même, cette théorie développe le concept de défaillance sanguine, au même titre que sont décrits et connus les défaillances des autres organes (défaillance cardiaque, rénale, hépatique, ...) (54). L'état de choc hémorragique et l'hypoxie cellulaire qu'il entraîne serait, comme pour les autres organes, responsables d'une dégradation de la fonction de l'organe sang/endothélium et, par la même, responsable notamment de la coagulopathie.

Un élément vient encore récemment de confirmer la complexité de la coagulopathie post-traumatique puisque l'équipe de Denver a démontré, dans plusieurs de ses travaux, que certains patients présentaient à l'admission, non pas une activation anormalement élevée de la fibrinolyse mais au contraire une inhibition de celle-ci (55) et que l'existence de celle-ci, tout comme l'hyperfibrinolyse, augmentaient le risque de mortalité (56,57). L'existence d'une fibrinolyse inhibée augmenterait le risque de défaillance multi systémique et de décès. Les implications thérapeutiques d'une telle démonstration sont importantes puisque l'administration d'anti-fibrinolytiques chez des patients souffrant déjà d'une inhibition de leur activité fibrinolytique intrinsèque est d'une part inutile et d'autre part délétère. De nouveaux travaux en cours tendent à montrer que les agents fibrinolytiques intrinsèques (tissue plasminogen activator tPA et urokinase plasminogen activator uPA) varient différemment dans les suites d'un traumatisme sévère avec, surtout en cas de traumatisme crânien, une augmentation potentielle de la concentration en tPA mais une diminution de celle de l'uPA (58).

La physiopathologie de la coagulopathie post-traumatique est donc encore incomplètement comprise et de nombreux travaux de recherche continuent actuellement de s'y intéresser. Elle est cependant d'une importance capitale dans la compréhension des phénomènes cliniques et biologiques rencontrés en pratique lors de la prise en charge de ces patients. Elle influence très étroitement leur évolution avec un risque considérablement accru de mortalité et de morbidité.

Elle explique les altérations cliniques comme la survenue de saignements diffus (en nappe, sans contrôle chirurgical possible tels que rencontrés chez des patients souffrant de coagulopathie congénitale ou médicamenteuse), la pérennisation de ceux-ci et des saignements veineux ou artériels chirurgicaux. Elle explique aussi les altérations biologiques rencontrées parfois dès l'admission (baisse du taux sérique de fibrinogène, augmentation du TCA, du TT ou de l'International Normalized Ratio INR).

2.3 L'évolution temporelle du phénomène

Un élément important à prendre en compte, qui est clairement explicité dans la théorie exposée par nos confrères japonais mais qui est également expliqué par le mécanisme d'activation de la voie de la protéine C de nos confrères américains, est le caractère dynamique, biphasique de la coagulopathie post-traumatique. Elle se caractérise en effet par une phase initiale fibrinolytique, pro-hémorragique qui expose à une mortalité accrue par hémorragie. Mais elle est ensuite suivie d'une phase, plus tardive, pro-thrombotique qui peut engendrer une mortalité et une morbidité secondaires accrues par l'intermédiaire de phénomènes macro thrombotiques (thromboses veineuses profondes), micro thrombotiques (responsables de défaillances multi-organiques) et pro-inflammatoires (également pourvoyeurs de défaillances multi-organiques).

Il est par ailleurs important de considérer ces deux phases comme intimement liées et de les envisager avec une certaine proportionnalité : plus la phase initiale pro-hémorragique est intense, plus intense sera la phase pro-thrombotique qui la suivra et plus le risque de défaillance multi-organique sera, en conséquence, accru (59-61).

Si une phase initiale pro-hémorragique et une phase retardée pro-thrombotique se succèdent l'une l'autre, cela implique nécessairement l'existence d'un point d'inflexion, un moment où la balance coagulation/anticoagulation passe d'un phénotype à l'autre (figure 2). Cet élément est important puisqu'il implique une rupture dans les besoins du patient et dans les risques auxquels il est exposé.

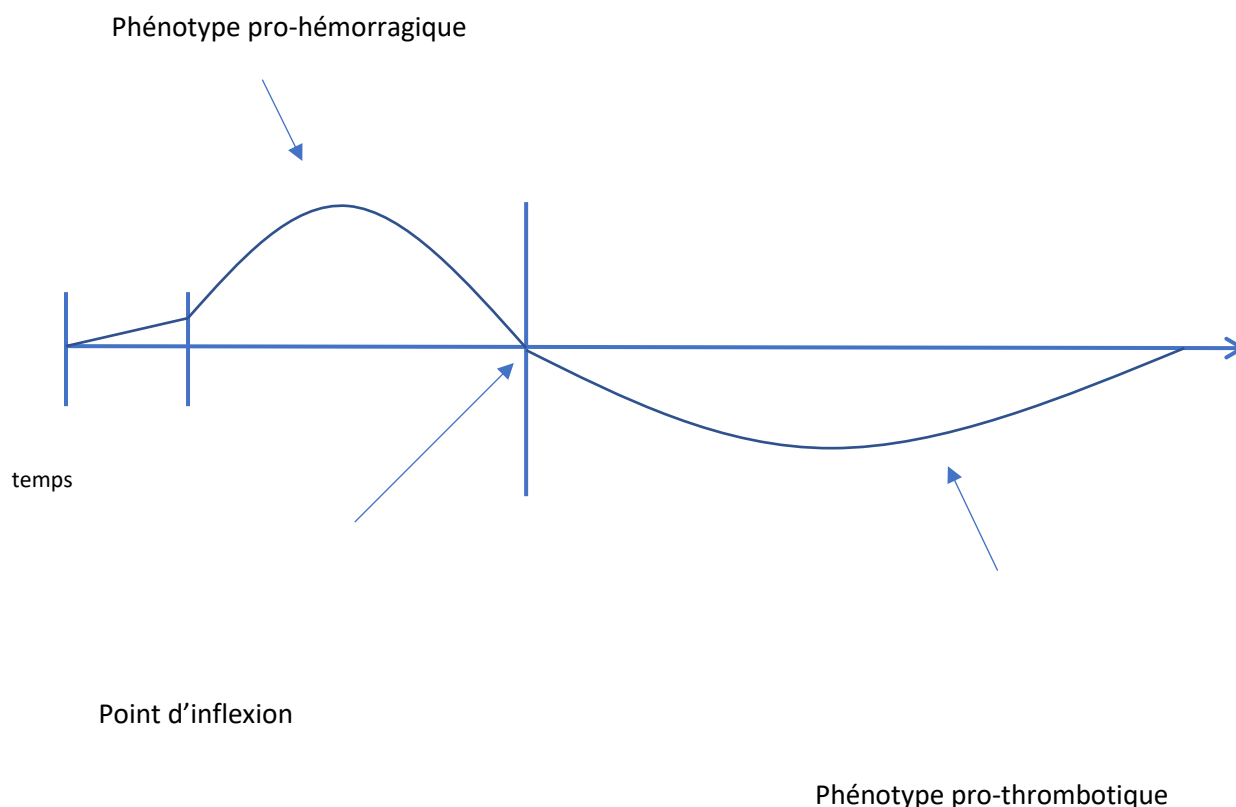


Figure 2. Succession des deux phénotypes de la coagulopathie induite par le traumatisme.

2.4 Implication dans le cadre des protocoles de prise en charge du traumatisé

L'existence du phénotype pro-hémorragique implique, si un saignement y est associé, une thérapie qui, entre autres choses, lutte contre cette hypocoagulabilité. L'existence, ensuite, du phénotype pro-thrombotique implique nécessairement une prévention des phénomènes pro-thrombotiques, lesquels exposent le patient à des risques macro et micro thrombotiques.

D'un point de vue thérapeutique, on passe donc d'une situation au cours de laquelle la transfusion de produits sanguins, l'éventuel recours à des agents pharmaceutiques pro-coagulants ou anti-fibrinolytiques est de rigueur, à une situation où l'administration de ceux-ci devient délétère et où, au contraire, une prophylaxie antithrombotique devient indispensable.

Il est donc légitime de s'interroger sur le moment auquel surviendrait ce point d'inflexion et si nous avons l'aptitude de le déceler, questions irrésolues à ce jour. En particulier, il convient de

définir si le fait de se baser sur l'évolution clinique du patient seule telle l'impression d'un contrôle du saignement peut suffire, ou si la normalisation des tests biologiques conventionnels de coagulation constitue un argument complémentaire plus fiable et pertinent. Dans ce domaine, il semble également que l'interprétation de ce type de test doit être faite en tenant compte de l'aspect hautement dynamique de l'équilibre coagulation/anticoagulation et des changements rapides de la situation clinique et des traitements administrés.

Conclusions :

La prise en charge des patients sévèrement traumatisés souffrant d'une hémorragie post-traumatique doit nécessairement intégrer le concept de coagulopathie induite par le traumatisme. L'existence d'un phénotype initial pro-hémorragique, dont la physiopathologie, complexe, est encore imparfaitement comprise, aggrave lourdement le pronostic des patients. Elle augmente le risque de mortalité par choc hémorragique initial mais aussi, puisqu'elle est suivie d'une seconde phase pro-thrombotique, de mortalité et de morbidité secondaires par défaillance multi-organique. Si un pourcentage limité des patients traumatisés souffre de cette coagulopathie de consommation dès l'admission (37), l'importante mortalité qui en résulte mérite de tenter de les différencier du pourcentage bien plus important de patients qui ne souffrent donc pas de cette coagulopathie et qui nécessite donc une approche différente.

Une meilleure connaissance des patients et une meilleure catégorisation de ceux-ci permettraient sans doute l'application d'une stratégie thérapeutique adaptée à leurs besoins.

Chapitre 3

Identification de la coagulopathie du traumatisé : intérêt potentiel de la thromboélastométrie

Thromboelastometry in trauma care : a place in the 2018 Belgian health care system ? Tonglet ML, Poplavsky JL, Seidel L, Minon JM, D'Orion V, Ghuysen A. Acta Clin Belg 2018 Jan 4:1-

3.1 Introduction

L'évaluation biologique de la coagulation comprend habituellement les tests standards de coagulation tels que le TT, l'INR, le TCA, le taux de fibrinogène ou les D-dimères de fibrine. De tels tests donnent les informations cruciales au diagnostic d'un trouble de la coagulation. Cependant, ils s'avèrent d'un intérêt beaucoup plus limité dans les situations d'urgences, principalement parce que leurs résultats sont obtenus tardivement et ne reflètent souvent alors plus la réalité au moment de leur obtention.

Les patients sévèrement traumatisés peuvent développer, comme mentionné antérieurement, une coagulopathie dont l'évaluation correcte ne peut être entièrement obtenue par ces tests standards, qui ne permettent notamment pas une évaluation complète de l'activité fibrinolytique. Divers biomarqueurs plus spécifiques de l'équilibre hémostasie/fibrinolyse pourraient être dosés en théorie, tels que la protéine C, le syndecan-1 ou le Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1), mais pratiquement ils ne peuvent pas être facilement obtenus en urgence, ce qui limite fortement leur applicabilité clinique.

La thromboélastographie (TEG) et la thromboélastométrie (ROTEM®) ont dès lors été suggérées comme des alternatives intéressantes pour l'évaluation en temps réel de la coagulation, notamment chez les patients traumatisés.

Ces deux tests proposent une évaluation dynamique de la formation d'un caillot. Un échantillon de sang complet est pour ce faire placé dans un dispositif au sein duquel est plongée une tige métallique. L'interface ainsi créée entre le sang et un corps étranger donne lieu à la formation progressive d'un caillot. La vitesse d'apparition du caillot, son épaisseur après quelques instants, la vitesse de sa dégradation (par fibrinolyse spontanée) sont autant de paramètres que le TEG et le ROTEM® vont alors renseigner. Le ROTEM® se décompose en plusieurs catégories de tests en fonction d'agents ajoutés au sang complet juste avant la réalisation de l'analyse et permettant d'évaluer différentes voies de la coagulation. L'EXTEM permet ainsi une analyse de la voie extrinsèque de la coagulation dans son ensemble. Le FIBTEM (par ajout d'un agent inhibiteur de l'agrégation plaquettaire) ne s'intéresse qu'à la fibrinoformation.

La figure 3 présente l'aspect d'un TEG normal avec l'apparition, après un certain temps R d'un caillot. Celui-ci présente alors une croissance notamment mesurée par l'angle alpha et une épaisseur maximale définie par l'amplitude maximale (MA).

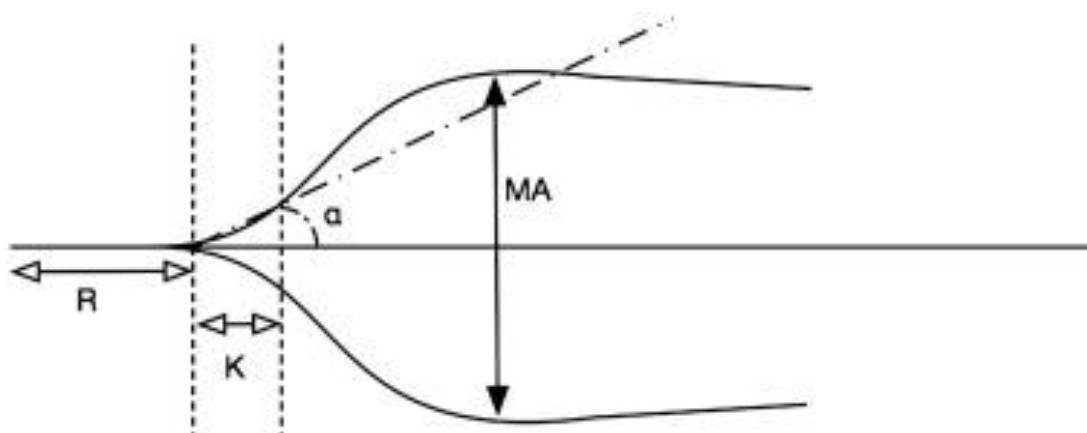


Figure 3. TEG normal

La figure 4 présente un ROTEM® normal avec ses valeurs de références (notamment clotting time, clot formation time, alpha-angle, maximum clot firmness et maximum lysis).

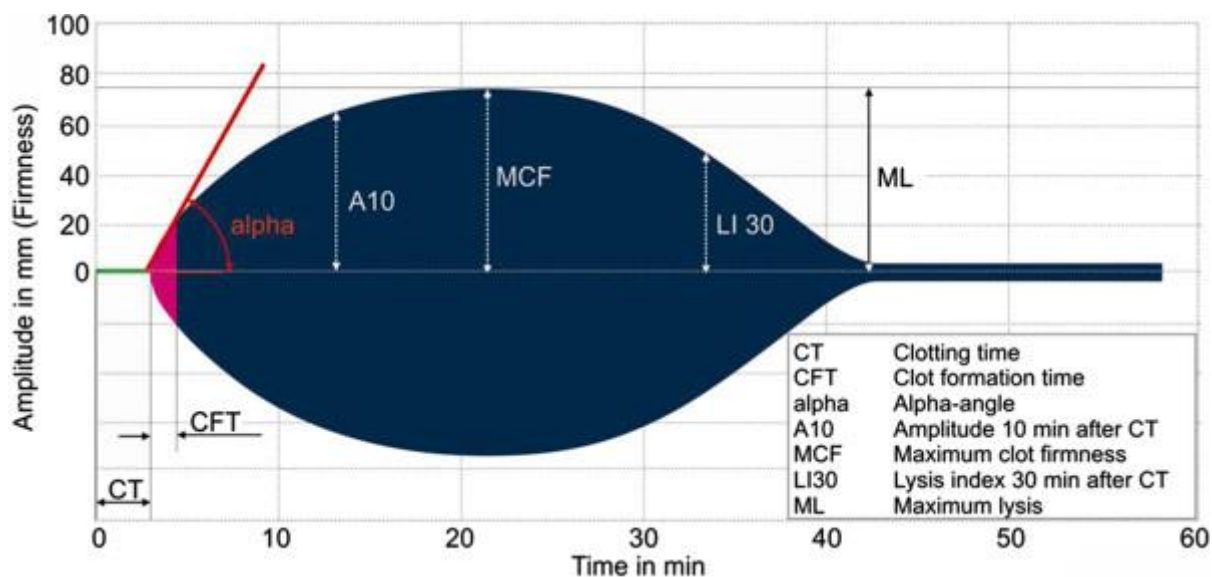


Figure 4. ROTEM® normal

La capacité du TEG et du ROTEM® à évaluer la coagulation et leur corrélation avec les tests standards ont été étudiées (62,63). Au départ étudiés dans le contexte de la chirurgie programmée (et notamment de la chirurgie cardiaque), le TEG et le ROTEM® sont depuis quelques années à l'étude dans le contexte des patients traumatisés. Diverses publications ont également évalué leur capacité à prédire les besoins transfusionnels et à guider la stratégie transfusionnelle (64,65,66). Les arguments supportant l'utilisation de ces tests en pratique clinique restent cependant limités. Dans une méta-analyse, Hunt et ses collègues ont rappelé que les données actuelles ne permettaient pas de conclure à la fiabilité du TEG ou du ROTEM® en pratique clinique et suggèrent de réserver leur utilisation pour la recherche (67). Une revue systématique plus récente s'est intéressée à la capacité du ROTEM® à prédire et guider les besoins transfusionnels et à prédire la mortalité (68). Ces travaux confirment que l'existence d'une hyperfibrinolyse donne lieu à une mortalité accrue et que celle-ci peut être identifiée par le ROTEM®.

Il reste cependant intéressant de constater l'existence d'une variabilité très importante selon les études dans la manière de définir la coagulopathie. On retrouve ainsi, pour les tests standards, des possibilités diverses telles que $INR > 1.5$, $INR > 1.2$, $INR > 1.3$, $TCA > 35$ s, $TCA > 50$ s ou encore $PT > 18$. Il en est de même pour les seuils utilisés selon les centres pour définir la coagulopathie par ROTEM® avec, une fois encore, une variabilité très importante. Pareille variabilité des seuils utilisés pour un même test ainsi que des populations étudiées, rendent souvent caduques les conclusions émises et l'utilisation rationnelle de cet outil diagnostic.

De plus, la capacité du TEG et du ROTEM® à identifier l'inhibition de la fibrinolyse reste à clarifier. La présence d'un Clot Lysis à 30 minutes (CLY30) inférieur à 0.9% (TEG) a été initialement utilisée pour définir l'inhibition de la fibrinolyse (55) et pourrait être utilisée en pratique clinique à l'avenir. L'équilibre entre les tests de fibrinolyse (comme les D-dimères) et les marqueurs de l'inhibition de la fibrinolyse (tels que le PAI-1) pourrait être une autre option.

Face à ces interrogations, nous avons décidé de mener une analyse rétrospective d'une cohorte de patients traumatisés ayant bénéficié à l'époque de la réalisation d'un ROTEM® dès leur admission dans un service d'urgence. L'hypothèse formulée postule que l'utilisation du ROTEM® dans ce contexte pourrait nous aider à discriminer précocement les patients porteurs d'une coagulopathie.

3.2 Matériel et méthodes

3.2.1 : Lieu et type d'étude.

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, non interventionnelle, menée sur une période de 24 mois au sein du Centre Hospitalier Régional de la Citadelle à Liège. Le protocole d'étude a été préalablement soumis et approuvé par le comité d'éthique du CHR et l'étude a démarré en janvier 2012 pour se clôturer en juin 2013.

Ont été inclus les patients pris en charge par un Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR) et admis dans le service des urgences du CHR pour traumatisme modéré à sévère. N'ont pas été inclus les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes ou encore les traumatismes isolés de membres.

Nous détaillerons plus tard l'objectif principal de cette étude, centrale dans notre démarche scientifique.

Intéressons-nous ici à un de ses objectifs secondaires qui était l'évaluation par ROTEM® (Tem Innovations, Munich, Allemagne) de la coagulation des patients avec l'hypothèse suivante : le ROTEM® peut nous aider à identifier les patients souffrant d'une coagulopathie et nécessitant une correction de celle-ci.

3.2.2 Population.

Sur les 82 patients inclus au total lors de l'étude, seuls 50 ont bénéficié de la réalisation d'un ROTEM® et ce pour des raisons de disponibilité des techniciens de laboratoire, sans biais de sélection. La présence d'un technicien ayant les compétences pour la réalisation du test était en effet aléatoire. L'ensemble des autres éléments nécessaires à la réalisation de l'étude et à la validation de l'hypothèse principale de travail étaient par ailleurs disponibles pour les 82 patients. La question principale posée par l'étude a donc été évaluée sur l'ensemble des 82 patients, à la différence de la question secondaire relative au ROTEM® qui ne l'a été que sur les 50 patients ayant bénéficié du test.

3.2.3 Identification de la coagulopathie.

Dans cette étude, nous avons défini la coagulopathie, sur base des tests standards de coagulation, comme l'existence, à l'admission, d'un INR > 1.3 et/ou d'un fibrinogène < 1.5 g/L (62,63). En ce qui concerne le ROTEM®, la coagulopathie fût définie comme un état d'hypocoagulabilité identifié à l'admission via l'une des anomalies suivantes : une variation de plus de 20% par rapport à la valeur normale supérieure ou inférieure proposée par le fabricant du Clotting Time (CT), du Clot Formation Time (CFT), du Maximum Clot Firmness (MCF) et du Maximum Lysis (ML) sur l'EXTEM (évaluation de la voie extrinsèque de la coagulation) ou du MCF sur le FIBTEM (évaluation de la fibrinoformation uniquement). Nous avons volontairement choisi une définition simple de l'hypocoagulabilité démontrée par ROTEM® de manière à en permettre une utilisation aisée en pratique.

La transfusion urgente fût définie dans l'étude par la transfusion de plus de 4 unités de concentrés érythrocytaires et de plus de 3 unités de plasma sur la première heure suivant l'admission. Le choc hémorragique fût défini par le clinicien en charge du patient par l'existence d'une hypotension réfractaire à un remplissage vasculaire par 500 millilitres de cristalloïde, dont l'origine suspectée ou prouvée est hémorragique. La réalisation d'une chirurgie urgente d'hémostase ou d'un geste endovasculaire furent enregistrés. Les patients décédés de choc hémorragique dans les instants suivants leur admission furent considérés comme ayant une indication de transfusion urgente et de chirurgie d'hémostase.

Le ROTEM® fût réalisé par des techniciens de laboratoire indépendants de tout contact avec le patient et n'en connaissant pas la condition. Les résultats du ROTEM® n'étaient pas disponibles pour les cliniciens en charge du patient, étant collectés et enregistrés à des fins de recherche uniquement.

3.2.4 Statistiques

Une analyse quantitative fût alors réalisée avec encodage des médianes et des écarts interquartiles (EIQ).

Une comparaison des groupes fût effectuée en appliquant le test de Kruskal-Wallis pour les variables continues et le test de Chi2 ou test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

Le ROTEM® dans son ensemble (EXTEM : voie extrinsèque de la coagulation + FIBTEM : évaluation de la fibrinoformation), ainsi que le FIBTEM au sein de la sous population ayant un EXTEM normal sont ensuite caractérisés par leur spécificité, sensibilité, VPP, VPN et leur AUC (Area Under the ROC Curve) avec des intervalles de confiance de 95 % (95% CI).

Les résultats sont considérés comme significatifs pour un seuil de 5% ($p < 0,05$).

L'ensemble des calculs est réalisé par la version 9.3 SAS for Windows statistical software package (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3.3 Résultats

Le tableau 2 présente les caractéristiques principales de la population étudiée.

Variable	Catégorie	N	n (%)	Médianes (EIQ)	Dispersion
Sexe		50			
	F		12 (24.0)		
	M		38 (76.0)		
Age (années)		50		35.5 (24.0 – 47.0)	14.0 – 82.0
ISS		50		13.0 (9.0 – 20.0)	4.0 – 66.0
EXTEM		50			
	Hypocoagulabilité		8 (16.0)		
	Normal		42 (84.0)		
FIBTEM		50			
	Hypocoagulabilité		13 (26.0)		
	Normal		37 (74.0)		
INR à l'admission		49		1.0 (1.0 – 1.1)	1.0 – 2.8
INR après 3 h		45		1.1 (1.1 – 1.2)	1.0 – 1.5
Fibrinogène à l'admission (g/L)		49		2.8 (2.2 – 3.2)	0.6 – 6.4
Fibrinogène après 3 h (g/L)		44		3.0 (2.0 – 3.8)	1.1 – 8.5
Hb à l'admission (g/L)		49		14.0 (13.0 – 15.1)	6.7 – 16.7
Excès de base d'admission		50		-1.0 (-4.0 – 0.0)	-16.0 – 3.0
Choc hémorragique		50			
	Non		43 (86.0)		
	Oui		7 (14.0)		
Chirurgie urgente d'hémostase		50			
	Non		44 (88.0)		
	Oui		6 (12.0)		
PAS à l'admission (mmHg)		50		130 (100 – 140)	60.0 – 200.0
Glasgow Coma Scale		50		12.0 (3.0 – 15.0)	3.0 – 15.0
Survie à 24h			45 (90.0)		
Survie à 30 j			43 (86.0)		

^a EXTEM, Extrinsic thromboelastometry; FIBTEM, Fibrinogen thromboelastometry; Hb, Hémoglobine; INR, International normalized ratio; ISS, Injury Severity Score; PAS, Pression artérielle systolique.

Tableau 2 : caractéristiques principales de la population étudiée.

Sur les 50 patients, 37 (74%) avaient un ROTEM® (EXTEM et FIBTEM) normal. Aucun de ces 37 patients ne présentait de coagulopathie définie par les tests standards (INR > 1.3 et/ou fibrinogène < 1.5 g/l) à l'admission. Aucun de ces patients n'a nécessité de transfusion de plasma durant son séjour. Trente-cinq patients (94.6 %) ont survécu, deux patients sont décédés des suites de leur traumatisme crânien.

Treize patients (26%) présentaient un ROTEM® anormal à l'admission : cinq avec un EXTEM normal et un FIBTEM pathologique, huit avec un EXTEM et un FIBTEM tous deux pathologiques.

Quatre des cinq patients avec un EXTEM normal et un FIBTEM pathologiques avaient un INR normal à l'admission, tous les cinq avaient un fibrinogène normal. Le nombre médian d'unités de plasma transfusées pour ces cinq patients est de 0 (0-2). Le taux de survie à 30 jours est de 100 %.

Pour les huit patients présentant un EXTEM et un FIBTEM pathologiques, l'INR médian à l'admission était de 1.2 (1.0-2.8). Trois des huit patients avaient un taux de fibrinogène inférieur à 1.5 g/l à l'admission. Deux des huit patients sont décédés d'un choc hémorragique dans les minutes qui suivirent leur admission. Pour les six autres, le nombre médian d'unités de plasma transfusées sur les premières 24 heures est de 6 unités. Trois patients décédèrent dans les jours qui suivirent leur admission, pour une mortalité globale à 30 jours de 62.5 %.

La figure 5 présente les résultats du ROTEM® dans la population étudiée. Le tableau 3 présentent les résultats en détails.

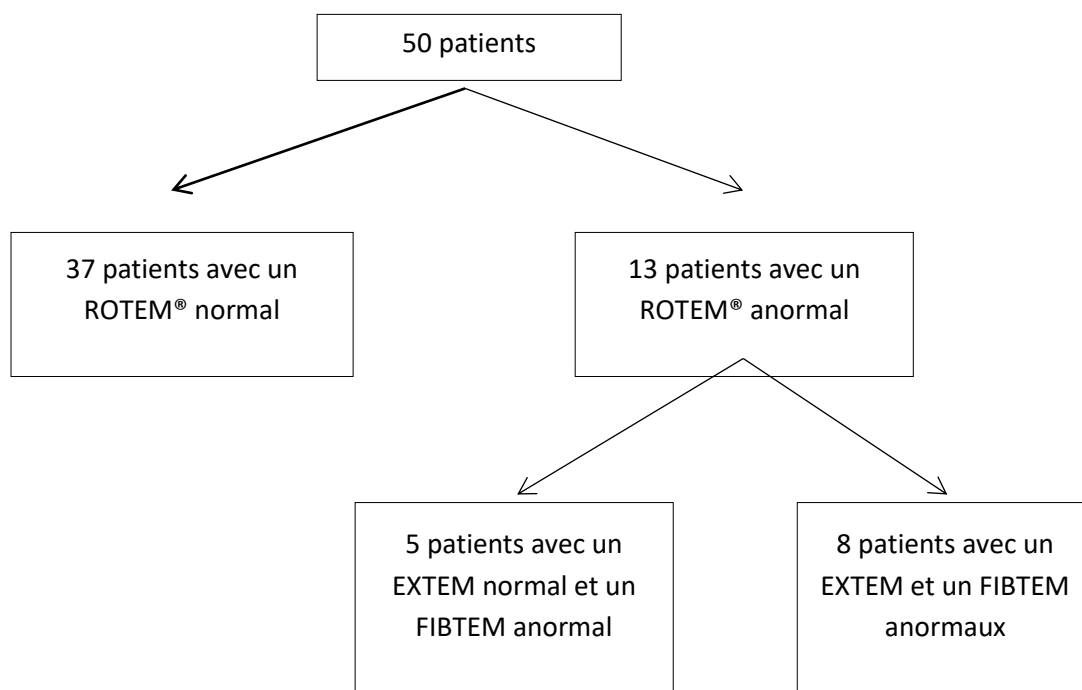


Figure 5 : résultats du ROTEM® dans la cohorte de 50 patients étudiée

EXTEM/FIBTEM	NL/NL (n=37)	+ /NL (n=0)	NL/+ (n=5)	+ /+ (n=8)	P-value*
INR \geq 1.3 à l'admission	0 %	-	20.0%	42.9% **	0.0013
INR \geq 1.3 à 3h	11.4%	-	0 %	80.0%	0.0046
INR \geq 1.3 à 24h	16.7%	-	0 %	100%	0.0022
Fibrinogène < 1.5 à l'admission	0 %	-	0 %	37.5% **	0.0024
Fibrinogène < 1.5 à 3h	0 %	-	0 %	60.0% ***	0.0015
Fibrinogène < 1.5 à 24h	0 %	-	0 %	25.0% ****	0.089
Survie à 24h	100%	-	100%	37.5%	<0.0001
Survie à 30j	94.6%	-	100%	37.5%	0.0013
Transfusion de plasma à 24h					
0 unité	100%	-	60.0%	37.5%	<0.0001
2 unités	0 %	-	20.0%	12.5%	
3 unités	0 %	-	20.0%	0 %	
6 unités	0 %	-	0 %	25.0%	
8 unités	0 %	-	0 %	25.0%	
Médiane (Q1 – Q3)	0 (0 – 0)	-	0 (0 – 2)	4 (0 – 7)	<0.0001

* Fisher exact test (comparant les trois populations)

** n=7; *** n=5; **** n=4

INR: International Normalized Ratio; NL: Normal; +: Hypocoagulabilité

Tableau 3 : résultats principaux de l'analyse.

Les sensibilités, spécificités, VPP, VPN et aire sous la courbe ROC du ROTEM® (EXTEM dans la population globale et FIBTEM dans la population avec EXTEM normal) sont présentées dans le tableau 4.

		Ensemble des patients (n=50)	Sous groupe avec EXTEM normal (n=42)
		<i>EXTEM+ and FIBTEM+</i>	<i>FIBTEM+</i>
		% (95% CI)	% (95% CI)
INR adm ≥ 1.3	Sensibilité	75.0 (19.4 – 99.4)	100.0 (0.0 – 100.0)
	Spécificité	91.1 (78.8 – 97.5)	90.2 (76.9 – 97.3)
	VPP	42.9 (9.9 – 81.6)	20.0 (0.51 – 71.6)
	VPN	97.6 (87.4 – 99.9)	100.0 (90.5 – 100.0)
	p-value*	0.0069	0.95 (QS)
	p-value**	0.0071	0.12
	AUC	0.831	0.951
Fibrinogène adm < 1.5	Sensibilité	100.0 (29.2 – 100.0)	NA
	Spécificité	91.3 (79.2 – 97.6)	88.1 (74.4 – 96.0)
	VPP	42.9 (9.9 – 81.6)	0.0 (0.0 – 52.2)
	VPN	100.0 (91.6 – 100.0)	100.0 (90.5 – 100.0)
	p-value*	0.95 (QS)	NA
	p-value**	0.0019	NA
	AUC	0.957	NA
Transfusion urgente ¹	Sensibilité	100.0 (39.8 – 100.0)	NA
	Spécificité	91.3 (79.2 – 97.6)	88.1 (74.4 – 96.0)
	VPP	50.0 (15.7 – 84.3)	0.0 (0.0 – 52.2)
	VPN	100.0 (91.6 – 100.0)	100.0 (90.5 – 100.0)
	p-value*	0.96 (QS)	NA
	p-value**	0.003	NA
	AUC	0.957	NA
Mortalité à 30 jours	Sensibilité	7.0 (1.46 – 19.1)	12.5 (4.19 – 26.8)
	Spécificité	28.6 (3.67 – 71.0)	100.0 (15.8 – 100.0)
	VPP	37.5 (8.52 – 75.5)	100.0 (47.8 – 100.0)
	VPN	4.8 (0.58 – 16.2)	5.4 (0.66 – 18.2)
	p-value*	0.0007	0.97 (QS)
	p-value**	0.0005	0.99
	AUC	0.822	0.563

¹Transfusion urgente si après 1h : CE ≥ 4 unités et Plasma ≥ 3 unités. * Fisher exact test. ** Poisson distribution

Tableau 4 : valeur prédictive de l'EXTEM dans la population globale et du FIBTEM dans la population avec EXTEM normal.

3.4. Discussion

Avec une sensibilité de 75%, une spécificité de 91% et une VPN de 97.6% pour l'INR et respectivement 100%, 91.3% et 100% pour le fibrinogène, un EXTEM normal à l'admission semble permettre d'exclure l'existence d'une coagulopathie, ce qui contraste avec la faible VPP de l'EXTEM (42.9% dans les deux cas). Un EXTEM normal semble donc être un paramètre fiable pour exclure une coagulopathie induite par le traumatisme.

Concernant l'indication de transfusion urgente, l'EXTEM se révèle là aussi un test intéressant pour exclure les patients sans cette indication (VPN 100%) mais non performant pour identifier ceux qui la nécessitent (VPP 50%).

Nos résultats semblent donc indiquer que la thromboélastométrie n'apporte pas l'aide espérée pour le diagnostic d'une coagulopathie induite par le traumatisme. Rappelons que la littérature nous propose des résultats et des conclusions très variables selon les études proposées, leur méthodologie et les valeurs seuils (de thromboélastométrie et de tests standards de coagulation) utilisées (68). Rappelons également que les revues de littérature dont nous disposons à l'heure actuelle (67,68) nous invite à la prudence dans l'interprétation des résultats de la thromboélastométrie en situation clinique et à la réalisation de travaux de recherche plus approfondis.

La faible VPP retrouvée dans notre étude découle sans doute en partie du nombre limité de patients sévères inclus dans notre cohorte et, en conséquence, à la faible prévalence d'une coagulopathie de consommation. Elle s'explique probablement aussi par les seuils que nous avons définis (l'utilisation par exemple d'une variation plus importante (de 40 ou 50%) par rapport aux valeurs normales serait susceptible de donner de meilleures VPP mais cela demande confirmation). Enfin, dans la manière dont il est interprété ici, le ROTEM® n'est pas capable de prendre en compte l'éventuelle inhibition de la fibrinolyse qui peut être présente et responsable d'une mortalité accrue.

Dans la population étudiée, le FIBTEM ne semble pas un bon outil complémentaire au sein de la sous-catégorie de patients ayant un EXTEM normal. Avec une VPP de 20% pour un INR > 1.3, de 0% pour un fibrinogène < 1.5 g/l et de 0% pour l'indication de transfusion, la présence d'un FIBTEM pathologique mais d'un EXTEM normal n'identifie pas la coagulopathie de consommation induite par le traumatisme et le besoin transfusionnel. Cette sous-catégorie de

patients souffre probablement d'une simple coagulopathie de dilution. Cette coagulopathie n'impacte certainement pas de manière importante le devenir (notamment transfusionnel) du patient et n'impose pas une prise en charge transfusionnelle ou pro-hémostatique agressive. Nos résultats semblent donc indiquer qu'une interprétation abusive d'une anomalie au FIBTEM, en présence d'un EXTEM normal, conduirait à une mauvaise catégorisation des patients. Autant il est quelque peu surprenant de ne pas identifier de corrélation entre les résultats du FIBTEM et la concentration en fibrinogène retrouvée par le dosage standard, autant il est moins surprenant qu'une modification isolée du FIBTEM ne soit pas corrélée à l'existence d'une coagulopathie de consommation. A ce jour, aucune donnée de la littérature n'invite à une interprétation isolée du FIBTEM.

Précisons enfin que la coagulopathie induite par le traumatisme étant un phénomène dynamique, la répétition d'un second ou de plusieurs autres analyses par ROTEM® serait sans doute à même d'apporter des informations utiles sur l'état du patient et son évolution dans le temps.

Conclusions :

Les résultats de cette étude suggèrent qu'au sein d'une population de traumatisés tout venant (mineurs, modérés et sévères) dans un service général d'urgence, sans étiquette de « trauma center », le ROTEM® (avec les seuils que nous avons choisi), avec une très bonne VPN, exclut de manière fiable les patients ne souffrant pas de coagulopathie et n'ayant pas besoin de transfusion urgente. Par contre, ce type d'outil s'avère inopérant à prédire l'existence d'une hémorragie active et de besoins transfusionnels, ce qui impose dès lors la recherche d'outils adaptés à ces fins.

Chapitre 4

**Identifier précocement les patients traumatisés
souffrant d'un saignement massif et d'une
coagulopathie.**

Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results from a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Crit Care 2014 Nov 26 ;18(6):648

Prehospital identification of trauma patients requiring transfusion: results of a retrospective study evaluating the trauma induced coagulopathy clinical score (TICCS) in 33,385 patients from the TraumaRegister DGU®. Tonglet ML, Lefering R, Minon JM, Ghuysen A, D'Orio V, Hildebrand F, Pape HC, Horst K. Acta Chir Belg 2017 Jun 22:1-6

Early identification of trauma patients in need for emergent transfusion: results of a single-center retrospective study evaluating three scoring systems. Swerts F, Mathonet P-Y, Ghuysen A, D'Orio V, Moens D, Seidel L, Minon J-M, Tonglet ML. *Soumis pour publication.*

Early prediction of on-going hemorrhage in severe trauma: presentation of the existing scoring systems. Tonglet ML. Arch Trauma Res. 2016 Jun 20;5(4) :e33377

« Connaître, ce n'est point démontrer, ni expliquer. C'est accéder à la vision. »

Antoine de Saint Exupéry

“C'est pourtant vrai, il ne suffit pas d'être génial pour réussir, il faut surtout anticiper, dans la vie, c'est toujours ceux qui ont un coup d'avance qui réussissent, pas les surdoués. »

Serge Joncour

4.1 Introduction

A la lumière des éléments précédemment discutés et à la lumière des éléments rapportés dans la littérature, il nous a semblé opportun de nous pencher sur l'intérêt potentiel de catégoriser les patients traumatisés non pas tant en fonction du type de traumatisme subi qu'en prenant plutôt en compte l'existence ou non d'une hémorragie post-traumatique, elle-même compliquée ou non d'un tableau de coagulopathie. Cette démarche amène à identifier des malades aux profils divers : certains patients ne souffrent ni d'hémorragie active ni de coagulopathie ou présentent une hémorragie active « chirurgicale » mais sans coagulopathie, d'autres ne souffrent pas d'hémorragie mais souffrent d'une coagulopathie de dilution simple ou d'une coagulopathie de consommation débutante et enfin certains souffrent non seulement d'une hémorragie active mais également d'une coagulopathie de consommation.

La première catégorie (patients sans hémorragie active et sans coagulopathie) se constitue de malades pour lesquels l'état clinique autorise temporellement la réalisation d'un bilan diagnostique approfondi à la recherche de toutes les lésions potentielles secondaires à leur traumatisme. La seconde catégorie (saignement actif « chirurgical » sans coagulopathie associée) nécessite un geste hémostatique salvateur soit par chirurgie, soit par radiologie interventionnelle associée à la transfusion de produits sanguins visant à restaurer une volémie correcte, une oxygénation tissulaire et, ainsi, à éviter l'instauration d'une coagulopathie débutante. Compte tenu des répercussions importantes en termes de morbidité et de mortalité, il nous semble fondamental de pouvoir trouver, dès l'entame, le ou les indicateurs prédictifs d'un besoin effectif de remplacement des pertes sanguines délétères d'une part, mais plus encore de déceler toute forme de coagulopathie, même débutante. Identifier précocement les

patients appartenant à la quatrième catégorie (hémorragie active accompagnée d'une coagulopathie induite par le traumatisme) nous paraît donc essentiel.

A ce jour, les outils dont les cliniciens disposent se partagent entre l'évaluation clinique sur la base d'un jugement, plus ou moins implicite et l'utilisation de règles explicites sous la forme de scores divers. Comme dans toute prise en charge médicale, l'élément fondamental permettant d'apprécier la nature de la situation à laquelle le clinicien est confronté provient de l'anamnèse et de l'examen clinique. Les traumatisés sont généralement examinés en premier lieu, dans notre pays, sur les lieux de l'accident, par une équipe mobile d'urgence et de réanimation (SMUR) composée d'un médecin, d'un infirmier et de deux ambulanciers. Notons que dans d'autres pays, il n'y a pas d'intervenant médical pré-hospitalier et ce sont des ambulanciers (ou « paramedics » anglosaxons) qui sont responsables de la prise en charge sur les lieux de l'accident. Dans un cas comme dans l'autre, la gravité de la situation justifie généralement la réalisation d'un premier bilan clinique, dit bilan primaire dont l'objectif est de rapidement identifier les lésions menaçants le patient à court terme. Dans certains pays, les médecins intervenants sur les lieux de l'accident complètent leur examen circulatoire par la réalisation d'une échographie dite « point-of-care » (69) à la recherche de lésions telles qu'un hémopneumo-thorax, un épanchement péricardique, un épanchement intra-abdominal ou les signes d'une fracture d'un os long (70). Cette évaluation échographique rapide, appelée Focused Assessment with Sonography for Trauma (FAST) est le plus souvent réalisée à l'hôpital peu après l'admission du patient (71). L'ensemble de ces informations anamnestiques et cliniques, collectées dans un premier temps en extrahospitalier sur les lieux de l'accident puis dans un second temps lors de la première évaluation à l'admission du patient dans un service d'urgences, permettent d'avoir une vision relativement précise de la condition du patient et donc de définir ses besoins. La formation avancée à la prise en charge des polytraumatisés (Advanced Trauma Life Support ATLS), initialement américaine mais de nos jours enseignée dans le monde entier, propose des outils supplémentaires pour affiner le diagnostic clinique. Est ainsi proposée une catégorisation des patients selon leur examen circulatoire initial et sa réponse à un traitement par remplissage vasculaire par liquides clairs. Les états de choc sont alors classés en 4 catégories selon ces paramètres et cette classification permettrait de juger de la gravité de la situation et de faire l'hypothèse de la quantité de sang perdu par le patient au moment où on examine celui-ci (72). Le tableau 3 présente les quatre catégories définies par l'ATLS.

Type/stade	Pouls (bpm)	TA (mmHg)	TRC	Respiration (/min)	Conscience	Pertes sanguines	Diurèse (mL/h)
I compensé	< 100	Normale	normal	14 à 20	normale ou agitation	< 15 % < 750 ml	> 30
II Léger	> 100	hypoTA orthostatique	3 sec.	20 à 30	anxiété et agitation	15 à 30 % 750 à 1500 ml	20 à 30
III Modéré	> 120	Abaissée	retardé	30 à 40	confusion	30 à 40 % 1500 à 2000 ml	5 à 20
IV Sévère	> 140	Effondré	toujours retardé	>> 35	léthargie	> 40 % > 2000 ml	anurie

Tableau 5 : Classification des états de chocs hémorragiques selon l'ATLS.

Cette classification est intéressante puisque relativement simple à mettre en pratique. Elle fait néanmoins l'objet de critiques, montrant ses limites d'une part et la relative faible confiance que les cliniciens, notamment européens, lui portent d'autre part (73,74). Ainsi, une étude récente, menée au sein de dix trauma centers américains, auprès de leur chirurgiens traumatologues expérimentés a démontré que l'évaluation clinique, même par du personnel expérimenté, présentait de nombreuses limites (75). En effet, la valeur prédictive positive (VPP) du jugement clinique pour l'identification d'une hémorragie active grave et d'un besoin transfusionnel extraordinaire ne serait au mieux que de 34,9 %. La valeur prédictive négative (VPN), quant à elle est meilleure (86,2%).

L'importance de pouvoir confirmer l'existence d'un choc hémorragique, d'une coagulopathie ou d'une indication de transfusion massive afin de déclencher un arsenal thérapeutique à bon escient (mais aussi celle d'exclure de telles situations, afin de préserver les moyens humains, techniques et financiers d'une sollicitation inutile et les patients de traitements inutiles, potentiellement délétères) nécessite donc impérativement de renforcer le seul jugement clinique par d'autres méthodes.

Pour ce faire, un certain nombre de scores ou d'algorithmes ont été proposés.

Une écrasante majorité de ceux-ci ont été créés pour identifier une indication de transfusion massive, définie par la transfusion d'au moins 10 unités de CE sur les premières 24 heures de soins ou entre l'admission aux urgences et l'admission en salle de soins intensifs. D'autres ont été créés pour identifier des besoins transfusionnels urgents comme par exemple le recours à la transfusion d'au moins 5 unités de CE sur les quatre premières heures de prise en charge. Par ailleurs, seul un score (le Coagulopathy of severe trauma (COAST)) a été validé pour identifier l'existence d'une coagulopathie définie alors par un INR supérieur à 1.5 ou un TCA supérieur à 60 secondes à l'admission (76).

Nous nous sommes attachés en 2016 à conduire une revue des scores principaux existants à l'époque (77), travail complété la même année par l'équipe australienne du Alfred Hospital de Melbourne en poussant la démarche plus avant dans une revue systématique des scores existants dans la littérature (78). La présentation détaillée de ces scores sort du cadre de ce travail, mais est fournie en annexe à des fins de complétude (Annexe 1).

Qu'il nous soit permis toutefois de mentionner ici les différentes variables rencontrées au sein des scores et de les classer en diverses catégories :

- Données générales du patient : sexe, âge
- Signes vitaux : pression artérielle systolique (PAS), fréquence cardiaque (FC), Score de Glasgow (GCS), fréquence respiratoire (FR), Saturation pulsée en oxygène (SpO2), Shock Index (SI) à l'admission, SI pré-hospitalier, variation du SI
- Données biologiques : Excès de Base (EB), Hémoglobine (Hb), INR, pH, Hématocrite (Hct), lactatémie, temps de thrombine (TT)
- Mécanisme lésionnel et lésions : Injury Severity Score (ISS), fractures des os longs, fracture instable du pelvis, chute d'une hauteur importante, accident de la circulation, traumatisme pénétrant
- Données d'imagerie : échographie, diagnostic d'hémopéritoine
- Données issues de nouvelles technologies : thromboélastométrie, analyse de la courbe du photopléthysmogramme, analyse de la saturation tissulaire en oxygène
- Autres : délai entre l'accident et l'admission aux urgences, traitement reçu aux urgences

Idéalement le score se devrait d'être fiable, à la fois pour identifier les patients à risque que pour exclure les patients non à risque, tout en étant simple d'utilisation mais surtout d'utilisation précoce. L'intérêt de ce type de scores prédictifs a ainsi été souligné en 2012 par Burman et Cotton en insistant sur l'importance d'une activation précoce des protocoles de soins spécifiques (transfusion massive, équipe pluridisciplinaire, chirurgie, ...) (79). Si les divers scores et algorithmes complexes sont intéressants par leur fiabilité, liée entre autre à la multiplicité des variables qu'ils intègrent, leur défaut principal, et souvent rédhibitoire, réside dans le délai nécessaire à leur complétude et leur utilisation. Ainsi, l'ensemble des scores prenant en compte des données biologiques ou des résultats d'examens d'imagerie impliquent nécessairement l'admission du patient à l'hôpital d'une part et la réalisation de ces examens et l'obtention de leurs résultats, retardant parfois considérablement le moment du diagnostic.

Il existe enfin un problème lié à leur utilité, et notamment à l'interrogation à laquelle ils permettraient éventuellement de répondre. Nombreux sont ceux qui posent la question de l'indication de transfusion massive, définie *a posteriori* par la transfusion de plus de dix unités de CE sur les premières 24 heures. Nous avons déjà discuté précédemment du caractère problématique, limitant et peu utile en pratique clinique d'une telle définition. Ainsi, l'on ne peut être que dubitatif par rapport à la situation de patients présentant une hémorragie active à l'admission, bénéficiant précocement d'un geste hémostatique efficace et d'une transfusion parallèle quantitativement inférieure à la valeur seuil des dix unités... et de la pertinence de la considération « non à risque » qui leur serait attribuée par la plupart des scores.

A ce stade, notre démarche nous avait ainsi conduit à envisager la mise en place de ressources humaines et techniques hyperspécialisées, en incluant un protocole de transfusion massive et une démarche pré-hospitalière proactive. Elle nous a ensuite confrontés à la nécessité d'une prise en considération de la coagulopathie induite par le traumatisme. Intégrer ce concept de coagulopathie induite par le traumatisme dans notre pratique clinique conduisait à tenter de catégoriser les patients polytraumatisés selon leur situation et leurs besoins et ce avec une plus grande précision. L'idée de créer un nouveau score, malgré l'existence des nombreux scores et algorithmes déjà existants dans la littérature a alors reposée sur le triple constat suivant :

- l'identification des patients traumatisés souffrant d'hémorragie active et de coagulopathie induite par le traumatisme est extrêmement difficile
- les outils déjà disponibles sont pour la plupart trop complexes et inutilisables sur les lieux de l'accident

- l'efficacité des traitements indiqués dans cette situation est étroitement corrélée à leur précocité.

L'idée de développer un score utilisable dès la période pré-hospitalière, sur les lieux de l'accident est dès lors partie de ce constat. En Belgique, l'absence de centres hyperspécialisés en traumatologie grave entraîne la dispersion des cas au sein des différents hôpitaux, dont certains ne pouvant offrir une chirurgie d'hémostase et une transfusion immédiate à l'arrivée des patients, 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. Il apparaît dès lors plus indispensable encore de pouvoir déterminer les besoins spécifiques aux conditions rencontrées dès la prise en charge pré-hospitalière, afin de pouvoir, le cas échéant, orienter les malades vers les institutions les plus adaptées et invité celles-ci à s'y préparer, à bon escient.

Nous avons dès lors développé un score original appelé **Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS)**, avec pour objectif de produire un outil purement clinique, simple et rapide à calculer, ne nécessitant aucune donnée de laboratoire ou d'imagerie, aucun calcul mathématique complexe ou aucune application informatique, de manière à pouvoir être utilisé par les intervenants pré-hospitaliers sur les lieux de l'accident, lors de leur examen primaire. Le score serait ensuite communiqué à l'hôpital de destination afin d'argumenter la catégorisation du patient et de l'orienter vers la prise en charge la plus adaptée. Nous avons ensuite voulu tester la fiabilité de cet outil de manière prospective dans le cadre de l'aide médicale urgente en Belgique. Nous avons ainsi voulu tester l'hypothèse suivante : le TICCS pourrait être utile afin de discriminer les patients « sévères » (nécessitant une Damage Control Resuscitation DCR) des patients « non sévères » (ne nécessitant pas de DCR). Nous avons également eu pour objectif de comparer le TICCS à d'autres scores existants : l'Injury Severity Score (ISS), l'Assessment of Blood Consumption (ABC) et le Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH).

4.2 Population et méthodes

4.2.1. Site et planification de l'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, monocentrique, non interventionnelle et réalisée au sein du CHR de la Citadelle, à Liège. Le protocole d'étude a préalablement été soumis pour avis au comité d'éthique du CHR qui l'a approuvé et l'étude a démarrée en janvier 2012 pour se clôturer en juin 2013. Les patients pris en charge par un SMUR et admis dans le service des urgences

du CHR pour traumatisme modéré à sévère ont été inclus dans cette étude. Les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes ou encore les traumatismes simples de membres étaient exclus.

4.2.2 Conception du score

La littérature médicale a été parcourue à la recherche des variables décrites comme prédictives de l'existence d'une hémorragie active, d'une indication de transfusion massive ou d'une coagulopathie induite par le traumatisme. Les variables nécessitant l'admission dans un hôpital, comme les données de laboratoire ou les examens d'imagerie médicale furent exclues. Seuls furent retenus des éléments suffisamment simples que pour pouvoir être rapidement mesurés par le personnel soignant, en ce compris les paramédicaux pré-hospitaliers, non médecins, sur les lieux de l'accident, sans trop interférer avec le reste de la prise en charge, complexe, sur place.

Trois notions principales ont été retenues : la sévérité globale du traumatisme, l'existence d'un état de choc et l'importance des lésions tissulaires.

Le score a alors été créé comme tel :

- 1- Si le patient est jugé critique, quelle qu'en soit la raison (cinétique de l'accident, problème de gestion des voies aériennes, altération de l'état de conscience, ...) et que l'équipe pré-hospitalière le destine à une admission en salle de déchocage, 2 points sont attribués. Si la situation est jugée moins sévère et qu'il est estimé que le patient peut être orienté vers une chambre régulière des urgences, aucun point n'est attribué.
- 2- Si à un moment de la prise en charge extra hospitalière, quel qu'il soit, la pression artérielle systolique chute en deçà de 90 mm Hg, 5 points sont attribués. Si elle reste constamment au-delà de 90 mm Hg, aucun point n'est attribué.
- 3- A l'issue de l'examen physique primaire, des points sont attribués en cas de lésion jugée significative des différentes régions corporelles. Une plaie superficielle n'est pas considérée comme significative. A l'inverse, une suspicion de fracture du poignet, même fermée, l'est, de même qu'une suspicion de traumatisme crânien ou de saignement abdominal. Les points sont, au total, attribués de la manière suivante : 1 point en cas de suspicion de traumatisme crânio-facial, 1 point en cas de suspicion de traumatisme du membre supérieur droit, 1 point pour le membre supérieur gauche, 1 point pour le membre inférieur gauche, 1 point pour le membre inférieur droit, 2 points

en cas de suspicion de traumatisme thoracique, 2 points en cas de suspicion de traumatisme abdominal et enfin 2 points en cas de suspicion de traumatisme du pelvis.

L'ensemble des points sont alors additionnés avec un total allant de zéro à dix-huit points.

Le tableau 6 résume le calcul du TICCS.

Critères	Nombre de points attribués
<i>Sévérité générale</i>	
Patient admis en salle de déchocage	2 points
Patient admis en chambre normale des urgences	0 point
<i>Hémodynamique</i>	
PAS au moins une fois inférieure à 90 mmHg	5 points
PAS toujours supérieure à 90 mmHg	0 point
<i>Etendue des lésions corporelles</i>	
Tête et cou	1 point
Membre supérieur gauche	1 point
Membre supérieur droit	1 point
Membre inférieur gauche	1 point
Membre inférieur droit	1 point
Thorax	2 points
Abdomen	2 points
Pelvis	2 points
Score total possible	De 0 à 18 points

Tableau 6 : Calcul du Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS)

4.2.3 Données et analyses

Les variables nécessaires au calcul du TICCS furent encodées. Le calcul du TICCS et sa valeur n'interféraient pas avec la prise en charge du patient. Pour chaque patient, le TICCS fût calculé

sur base des éléments pré-hospitaliers, indépendamment de tout paramètre disponible après l'admission du patient à l'hôpital.

Un ensemble de données furent ensuite collectées une fois le patient admis dans l'hôpital et durant les heures et jours suivants de sa prise en charge. Il était notamment demandé au clinicien responsable de la prise en charge à l'admission de notifier s'il avait diagnostiqué un choc hémorragique, défini comme la persistance d'une hypotension artérielle malgré un remplissage intravasculaire par un minimum de 500 millilitres de liquides clairs. Le traitement dont bénéficiait le patient à son admission était par la suite enregistré : chirurgie d'hémostase, autre indication chirurgicale (neurochirurgie, orthopédie, ...), radiologie interventionnelle, transfusion de produits sanguins (quantité, type). Un éventuel diagnostic de décès par hémorragie fatale dans les premiers instants suivants l'admission était notifié : ces patients étaient alors considérés comme ayant eu une indication de chirurgie d'hémostase et de transfusion agressive (mais n'ayant pas pu en bénéficier).

La transfusion massive a été définie pour l'étude comme le recours à la transfusion d'au moins 4 unités de concentrés érythrocytaires et 3 unités de plasma dans la première heure de prise en charge.

Une évaluation de la coagulation des patients a été réalisée sur un prélèvement sanguin réalisé par l'équipe SMUR sur les lieux de l'accident.

La coagulation était évaluée par les tests conventionnels suivants : INR et dosage sérique du fibrinogène. La coagulopathie était définie par un INR > 1.3 ou un fibrinogène < 1.5 g/L. La coagulation était également évaluée par thromboélastométrie par ROTEM® (Tem Innovations, Munich, Allemagne). Deux sous catégories du ROTEM® ont été testées : l'EXTEM (voie extrinsèque de la coagulation) et le FIBTEM (évaluation de la fibrinoformation). La coagulopathie était dans ce cas définie par une différence (dans le sens d'une hypocoagulabilité) de plus de 20 % de la valeur normale supérieure ou inférieure prédite par le test pour l'un ou plusieurs des éléments suivants : pour l'EXTEM: le clotting time (CT), le clot formation time (CFT), le maximum clot firmness (MCF) et le maximum lysis (ML), pour le FIBTEM : le MCF.

L'ensemble de ces analyses a été réalisé au laboratoire par des techniciens qui ne connaissent pas la situation clinique du patient et ne connaissent pas le TICCS.

Les données nécessaires au calcul de l'ISS, du TASH et de l'ABC ont également été collectées afin de pouvoir calculer, pour chaque patient, ces scores et les comparer au TICCS.

Lors de l'analyse, la population des patients étudiée a été divisée en deux catégories. Les patients « sévères » étaient ceux qui rencontraient l'ensemble des quatre critères suivants : un diagnostic de choc hémorragique, une chirurgie (ou radiologie interventionnelle) d'hémostase d'urgence, une transfusion massive et une coagulopathie démontrée par les tests conventionnels et/ou le ROTEM®. Les patients « sévères » étaient considérés comme ayant une indication de « Damage Control Resuscitation ». Les patients « non sévères » étaient ceux qui ne satisfaisaient pas ces quatre critères.

4.2.4 Statistiques

Une analyse quantitative a été réalisée avec encodage des médianes et des écarts interquartiles. Une comparaison des groupes a été effectuée en appliquant le test de Kruskal-Wallis pour les variables continues et le test de Chi2 ou test exact de Fisher pour les variables catégorielles. La valeur seuil du TICCS a été obtenue par l'analyse de la courbe ROC basée sur la catégorie (sévere ou non sévère) dans laquelle était classés les patients. Chaque score (TICCS, ISS, ABC et TASH) a ensuite été caractérisé par sa spécificité, sa sensibilité, sa VPP, sa VPN et son AUC (Area Under the ROC curve) avec des intervalles de confiance de 95 % (IC 95%).

Les résultats sont considérés comme significatifs pour un seuil de 5% ($p < 0,05$).

L'ensemble des calculs est réalisé par la version 9.3 SAS for Windows statistical software package (SAS Institute, Cary, NC, USA).

4.3 Résultats

Un total de 89 patients ont été initialement inclus dans l'étude. Sept d'entre eux ont ensuite été exclus pour non-respect du protocole d'étude ou manque de données. L'analyse statistique a alors été réalisée pour les 82 patients dont les caractéristiques principales sont reprises dans le tableau 7.

Variable	Categories	N	Nombre (%)	Médianes (EIQ)	Dispersion
Sexe		82			
	F		18 (22.0)		
	M		64 (78.1)		
Age (années)		82		34.5 (23.0 – 45.0)	14.0 – 82.0
ISS		82		13.0 (9.0 – 22.0)	4.0 – 66.0
EXTEM		50			
	Hypocoagulabilité		8 (16.0)		
	Normal		42 (84.0)		
FIBTEM		50			
	Hypocoagulabilité		13 (26.0)		
	Normal		37 (74.0)		
INR d'admission		81		1.1 (1.0 – 1.1)	1.0 – 2.9
INR H3		69		1.1 (1.1 – 1.2)	1.0 – 2.1
Fibrinogène d'admission (g/L)		81		2.7 (2.1 – 3.2)	0.4 – 6.4
Fibrinogène H3 (g/L)		68		3.0 (1.8 – 3.7)	0.7 – 8.5
Hb d'admission (g/L)		81		13.9 (12.7 – 15.0)	6.7 – 16.7
Excès de Base d'admission		82		-1.0 (-4.0 – 0.0)	-16.0 – 3.0
Choc hémorragique		82			
	Oui		71 (86.6)		
	Non		11 (13.4)		
Chirurgie d'hémostase en urgence		82			
	Non		71 (86.6)		
	Oui		11 (13.4)		
PAS d'admission (mmHg)		82		130 (120 – 140)	60.0 – 200.0
Glasgow coma scale		82		11.0 (3.0 – 15.0)	3.0 – 15.0
Survie à 24h			75 (91.5)		
Survie à 30 j			72 (87.8)		

Tableau 7 : caractéristiques de la population étudiée

Parmi ces 82 patients, 74 étaient catégorisés comme « non sévères » et 8 comme « sévères » (avec indication de Damage Control Resuscitation). La médiane (écart type) du TICCS pour les non sévères était de 3 (3-5) et de 12 (12-15) pour les patients sévères (figure 6). Les deux sous-groupes différaient significativement ($p = 0,0011$).

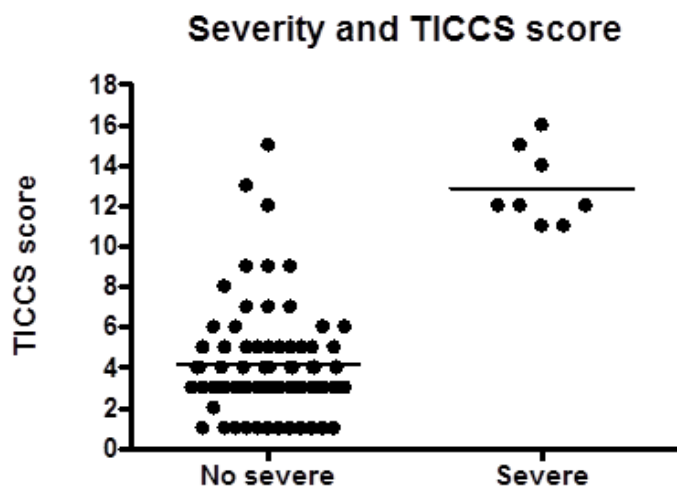


Figure 6 : Valeurs du TICCS dans les deux sous-groupes (« sévères » et « non-sévères »)

L'analyse de la courbe ROC démontre que le TICCS est capable de discriminer les patients « sévères » des « non-sévères » avec une AUC de 0,98 (IC 95% : 0,92 à 1.0). Un seuil de 10 donne le meilleur équilibre entre vrais positifs et faux positifs avec une sensibilité de 100% (IC 95% : 53,9 à 100), une spécificité de 95,9% (IC 95% : 88,2 à 99,2), une VPP de 72,7 % (IC 95% : 43,3 à 68,6) et une VPN de 100% (IC 95% : 94,7 à 100).

Le tableau 8 présente les caractéristiques des deux groupes selon leur valeur de TICCS : inférieur à 10 ou supérieur ou égal à 10.

Variable	Categorie	TICCS < 10		TICCS ≥ 10		p-value
		N	Médianes (EIQ) Nombre (%)	N	Médianes (EIQ) Nombre (%)	
Sexe		71		11		0.44
	F		17 (23.9)		1 (9.1)	
	M		54 (76.1)		10 (90.9)	
Age (années)		71	34.0 (23.0 – 45.0)	11	35.0 (18.0 – 43.0)	0.94
EXTEM		43		7		<0.0001
	Hypocoagulabilité		1 (2.3)		7 (100.0)	
	Normal		42 (97.7)		0 (0.0)	
FIBTEM		43		7		<0.0001
	Hypocoagulabilité		6 (14.0)		7 (100.0)	
	Normal		37 (86.0)		0 (0.0)	
INR admission		71	1.0 (1.0 – 1.1)	10	1.3 (1.1 – 1.4)	0.0048
INR H3		60	1.1 (1.1 – 1.2)	9	1.4 (1.3 – 1.5)	0.0002
Fibrinogène admission (g/L)		71	2.8 (2.2 – 3.3)	10	1.7 (1.3 – 2.0)	0.0041
Fibrinogène H3 (g/L)		59	3.2 (2.3 – 3.8)	9	1.5 (1.3 – 1.5)	<0.0001
Hb admission (g/L)		71	13.9 (13.1 – 15.1)	10	12.4 (9.4 – 14.0)	0.026
Chioc hémorragique		71		11		<0.0001
	Non		70 (98.6)		1 (9.1)	
	Oui		1 (1.4)		10 (90.9)	
Chirurgie urgente d'hémostase		71		11		<0.0001
	Non		67 (94.4)		4 (36.4)	
	Oui		4 (5.6)		7 (63.6)	
CE transfusés après 24h (unités)		71	0.0 (0.0 – 1.0)	11	6.0 (3.0 – 12.0)	<0.0001
Plasma transfusés après 24h (unités)		71	0.0 (0.0 – 0.0)	11	4.0 (2.0 – 8.0)	<0.0001
Plaquettes transfusées après 24h 1		71		11		0.0002
	Non		71 (100.0)		7 (63.6)	
	Oui		0 (0.0)		4 (36.4)	
Survie à 24h		71		11		<0.0001
	Non		1 (1.4)		6 (54.6)	
	Oui		70 (98.6)		5 (45.4)	
Survie à 30j		71		11		0.0002
	Non		4 (5.6)		6 (54.6)	
	Oui		67 (94.4)		5 (45.4)	

Tableau 8 : caractéristiques de patients selon que leur TICCS soit inférieur ou supérieur ou égal à la valeur seuil

Les résultats du TICCS s'avèrent meilleurs que ceux des trois autres scores évalués dans l'étude (figure 7 et tableau 9).

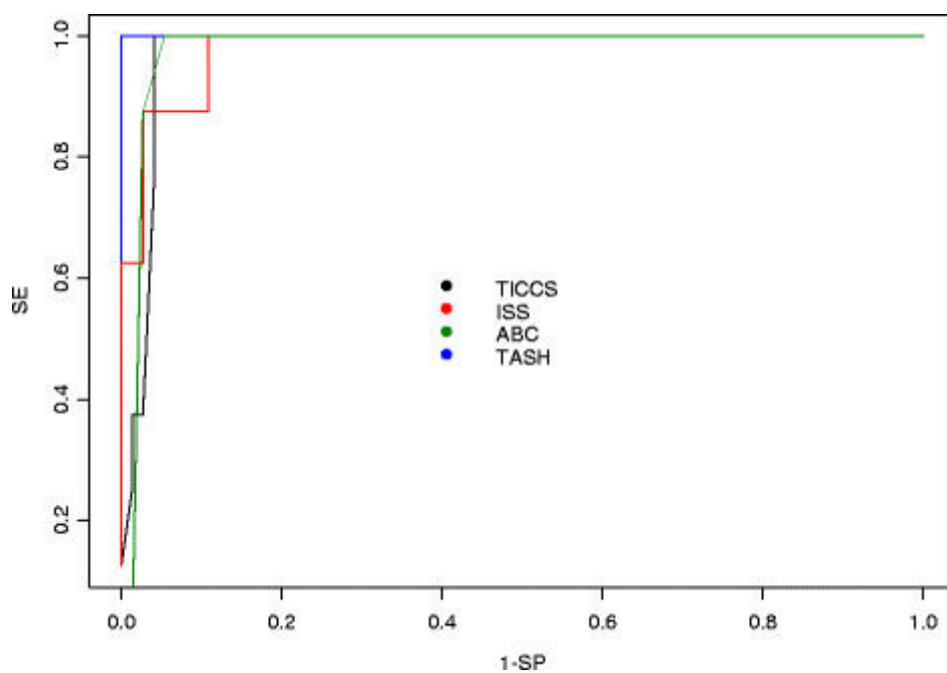


Figure 7 : Courbes ROC des quatre scores évalués

Valeurs seuils des scores	SE (%)	SP (%)	VPP (%)	VPN (%)	AUC
TICCS \geq 10	100.0	95.9	72.7	100.0	0.98
ISS \geq 25	86.5	100.0	44.4	100.0	0.93
ABC \geq 2	100.0	94.6	66.7	100.0	0.97
TASH \geq 16	100.0	62.5	100.0	96.1	0.81

Tableau 9 : Capacité des différents scores à prédire l'indication de DCR

4.4 Discussion

En elle-même, l'existence d'un nombre important de scores et d'algorithmes destinés à prédire l'existence d'une hémorragie active et de besoins transfusionnels nous démontre la difficulté de la tâche à accomplir et la relative impuissance des différents scores. Les résultats que nous rapportons dans la présente étude prospective monocentrique démontrent que le TICCS, un score clinique original développé au sein d'un service d'urgence régional belge représente un outil fiable, capable de discriminer les patients « sévères » des patients « non sévères ». A ce titre, les résultats obtenus montrent la supériorité de ce score par rapports à d'autres scores validés : l'ISS, ABC et TASH.

Ces résultats encourageants sont cependant à interpréter avec prudence puisque l'évaluation se base sur une population limitée (82 patients) avec une proportion encore plus limitée (7 patients seulement) de patients avec indication de Damage Control Resuscitation. Ils méritent donc d'être confirmés au sein d'une population plus large, si possible avec des patients plus gravement atteints.

Sans prétendre avoir enfin trouvé le score idéal, supérieur aux autres dans sa capacité prédictive, nous avons voulu créer un score original par sa capacité à combler un vide médical : le TICCS est en effet élaboré pour être calculable et interprétable dès les premiers instants suivants le traumatisme, sur les lieux mêmes de celui-ci. A la fois calculable par les équipes médicales ou paramédicales pré-hospitalières, il est potentiellement utilisable dans tout type de circonstance, tout type de configuration de soins pré-hospitaliers. Il se base sur des paramètres cliniques fréquemment retrouvés au sein des autres scores (considérant la gravité générale du traumatisme, l'hémodynamique du patient et l'étendue des lésions tissulaires).

Les patients ayant un TICCS supérieur ou égal à 10 sur 18 diffèrent, dans notre étude, significativement des patients ayant un TICCS inférieur à 10. Ainsi, les patients ayant un TICCS ≥ 10 sont plus fréquemment opérés en urgence (63,6% contre 5,6%), plus fréquemment transfusés (avec une médiane de 6 CE et de 4 plasma sur les premières 24 heures), souffrent plus fréquemment d'une coagulopathie démontrée par thromboélastométrie et par les tests standards de coagulation (INR et fibrinogène dans notre étude) et sont plus sévèrement traumatisés avec une mortalité à 24 heures et à 30 jours plus élevées.

Par sa précocité, le TICCS pourrait permettre d'exploiter les minutes qui s'écoulent entre le moment du traumatisme et l'admission dans un hôpital afin de préparer adéquatement celui-ci,

et lorsque cela est nécessaire, d'offrir des soins extraordinaires. Un hôpital, incapable de proposer de manière constante les éléments nécessaires à la réalisation d'une Damage Control Resuscitation en extrême urgence, pourrait alors s'y préparer avant l'arrivée du patient. Des mesures spécifiques pourraient par ailleurs être prises dès la période pré-hospitalière. Le TICCS pourrait ainsi être exploité pour identifier les patients susceptibles de bénéficier de l'administration précoce d'antifibrinolytiques (acide tranexamique) ou d'une limitation du remplissage vasculaire par liquides clairs.

Rappelons que le TICCS a été évalué dans notre étude prospective pour sa capacité à distinguer les patients « sévères », associant coagulopathie, transfusion et chirurgie urgentes, des patients « non sévères » n'associant pas ces trois éléments. Il n'a donc volontairement pas été évalué pour sa capacité à prédire la transfusion massive et ce pour les raisons que nous avons précédemment explicitées.

Conclusions :

Nos réflexions nous ont amené à l'identification d'un vide médical et, en conséquence, à l'expression d'un besoin : être capable d'identifier précocement les patients traumatisés souffrant d'une coagulopathie et d'une hémorragie active. Une revue de la littérature nous a confirmé tant l'importance que la difficulté de cet aspect de la prise en charge puisque très nombreux sont nos collègues à s'y être intéressés. Mais parmi les scores et algorithmes qu'ils nous proposent, peu sont en mesure d'être appliqués sur les lieux de l'accident, par tout type de personnel soignant, pour une identification précoce.

Dans cet esprit et en nous basant sur les paramètres qui paraissent à la fois discriminants, précoces et simples d'utilisation en pratique, nous avons créé le TICCS, nouveau score calculable sur les lieux de l'accident. Son objectif est d'identifier les patients souffrant d'une coagulopathie et d'un saignement débutants et susceptibles de nécessiter une Damage Control Resuscitation.

Une première évaluation a été menée au travers d'une étude prospective monocentrique et ses résultats sont très encourageants. Ils nous invitent cependant à aller plus loin en cherchant notamment à les confirmer sur une plus large population de patients.

Chapitre 5

Evaluation de la pertinence du TICCS à identifier précocement les patients traumatisés souffrant d'un saignement massif et d'une coagulopathie dans une cohorte européenne.

Prehospital identification of trauma patients requiring transfusion : results of a retrospective study evaluating the trauma induced coagulopathy clinical score (TICCS) in 33,385 patients from the TraumaRegister DGU®. Tonglet ML, Lefering R, Minon JM, Ghuysen A, D'Orio V, Hildebrand F, Pape HC, Horst K. Acta Chir Belg 2017 Jun 22:1-6

5.1 Introduction

Nos premiers résultats sont encourageants. L'étude prospective menée au sein de la population, limitée, des patients traumatisés admis aux urgences du CHR de la Citadelle, à Liège, nous démontre en effet que le TICCS est capable de distinguer les patients ayant besoin d'une Damage Control Resuscitation de ceux qui n'en nécessitent pas. Ces résultats encourageants sont cependant à interpréter avec prudence puisque l'évaluation se base sur une population limitée (82 patients) avec une proportion encore plus limitée (7 patients seulement) de patients avec indication de DCR. Ils méritent donc d'être confirmés au sein d'une population plus large, si possible avec des patients plus gravement atteints.

C'est dans cette optique que nous avons initié une collaboration avec nos collègues et voisins allemands qui, intéressés par notre démarche, ont accepté d'établir un projet de collaboration scientifique avec nous.

5.2 Matériel et méthodes

5.2.1 Planification de l'étude Liège / Aix-la -Chapelle

Afin de permettre la réalisation d'une seconde évaluation au sein d'une cohorte de patients plus large, une collaboration a été établie avec nos confrères allemands d'Aix-la-Chapelle et de Cologne. L'objectif est de déterminer s'il existe une corrélation entre le TICCS et la probabilité d'une transfusion urgente chez les patients du registre allemand des patients traumatisés. Le TraumaRegister DGU® (TR-DGU) de la société allemande de traumatologie (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, DGU) a été fondé en 1993, afin de standardiser la collecte d'informations sur les traumatisés graves (80). Les données sont recueillies prospectivement sur quatre périodes de temps consécutives allant du site de l'accident jusqu'à la sortie de l'hôpital :

- (A) la phase pré-hospitalière
- (B) la salle d'urgence et l'éventuelle chirurgie initiale
- (C) l'unité de soins intensifs
- (D) le moment de la sortie de l'hôpital

Le registre comprend des informations détaillées sur le patient : démographie, mécanisme lésionnel, comorbidités, données pré-hospitalières, données en salle d'urgence, résultats de laboratoire pertinents. Il comprend également des informations sur la transfusion, la chirurgie et enfin l'évolution et la survie du patient. Sont inclus dans le registre, les patients admis pour un traumatisme grave admis en salle de déchoquage et admis par la suite aux soins intensifs ou ceux admis à l'hôpital vivants mais qui sont décédés avant l'admission en unité de soins intensifs. Les hôpitaux membres du registre sont principalement situés en Allemagne (près de 90 %) mais certains centres étrangers sont membres du registre (on en retrouve ainsi en Autriche, en Belgique, en Chine, en Finlande, au Luxembourg, en Slovénie, en Suisse, aux Pays-Bas ou encore aux Emirats Arabes Unis).

5.2.2 Population

Nous avons inclus les patients âgés de plus de 16 ans, admis entre 2010 et 2014 dans un des centres européens, pour un traumatisme sévère (ISS > 9). Nous avons limité l'inclusion aux admissions primaires, excluant les patients initialement admis dans un hôpital non membre du registre et ensuite transférés.

Notons enfin qu'une transfusion urgente au sein de cette population fût définie comme la notification, dans le registre, du recours à au moins une unité de concentrés érythrocytaires dès l'admission du patient en salle d'urgences, avant son orientation vers la salle d'opération ou les soins intensifs.

5.2.3 Le TICCS « modifié »

La structure, et plus particulièrement, les données encodées dans le registre allemand ne permettant malheureusement pas de calculer le TICCS tel qu'existant, nous avons été contraints de le modifier pour cette analyse. En effet, tous les patients inclus dans le registre étaient, par définition, admis en salle de déchoquage, ce qui leur attribuait automatiquement, dans le calcul du TICCS, les 2 points de la sévérité globale. De plus, le registre ne permet pas de distinguer le membre supérieur gauche du membre supérieur droit ou le membre inférieur gauche du membre inférieur droit (il informe en effet si le patient présentait ou non des lésions des membres supérieurs ou des membres inférieurs, sans distinction). Cela rend impossible de facto, l'ajout d'un point pour chaque membre supérieur (gauche ou droit) et d'un point pour chaque membre

inférieur dans le calcul du TICCS. Ces éléments nous ont amené à concevoir une version modifiée du score original.

Le tableau 10 présente le TICCS et le TICCS modifié pour l'adapter au registre allemand.

TICCS		TICCS modifié	
Critères	Points	Critères	Points
Sévérité générale		Sévérité générale	
Critique (admis en sale de déchocage)	2	L'ensemble des patients sont admis dans la salle de déchocage	2
Non critique (local normal des urgences)	0		
Pression artérielle		Pression artérielle	
PAS < 90 mmHg au moins une fois	5	PAS < 90 mmHg au moins une fois	5
PAS toujours > 90 mmHg	0	PAS toujours > 90 mmHg	0
Etendue des lésions significatives		Etendue des lésions significatives (AIS ≥ 3)	
Tête et cou	1	Tête et cou	1
Membre supérieur gauche	1	Membre supérieur (gauche ou droit)	1
Membre supérieur droit	1	Membre inférieur (gauche ou droit)	1
Membre inférieur gauche	1	Région thoracique	2
Membre inférieur droit	1	Abdomen	2
Région thoracique	2	Pelvis	2
Abdomen	2		
Pelvis	2		
Score total possible	0 to 18	Score total possible	2 to 16

PAS, Pression Artérielle Systolique ; AIS, Abbreviated Injury Scale.

Tableau 10 : Comparaison entre le TICCS et le TICCS modifié

5.2.4 Statistiques

Le registre fût exploité avec l'aide de nos collègues allemands pour y collecter les informations nécessaires relatives à la population étudiée et à la question posée.

La probabilité d'une transfusion urgente fût évaluée pour chaque valeur du TICCS modifié et une courbe ROC fût extraite en se basant sur la sensibilité et la spécificité du score pour chaque valeur. L'aire sous la courbe ROC ainsi que la VPP et la VPN du score furent calculées. L'ensemble de ces analyses furent réalisées en utilisant le Statistical Software package (SPSS), IBM Inc., Armonck, NY.

5.3 Résultats

Un premier total de 46,989 patients fût sélectionné initialement, correspondant à la période étudiée. Nous avons ensuite exclu les patients pour lesquelles certaines données que nous jugions importantes étaient absentes (INR d'admission, information concernant une chirurgie urgente, pression artérielle en pré-hospitalier, lésions corporelles lors de l'examen primaire), incluant ainsi un nombre final de 33,385 patients.

Le tableau 11 présente les principales données démographiques de la population étudiée.

Données démographiques	Médianes
Age (années)	49.8 (DS 20.6)
Sexe (masculin)	n = 24,107, 72.4%
ISS	22.2 (DS 12.3)
Trauma non pénétrant	n = 30,508, 95.5%
Paramètres cliniques et biologiques	
PAS \leq 90 mmHg en pré-hospitalier	n = 4165, 12.5%
PAS \leq 90 mmHg à l'admission aux urgences	n = 3308, 10.3%
Numération plaquettaire (1000/ μ l)	217 (DS 79)
Hémoglobine aux urgences (g/dl)	12.8 (DS 2.4)
INR aux urgences	1.22 (DS 0.61)
Traitements en urgence	
Remplissage vasculaire pré-hospitalier (ml)	859 (DS 654)
Chirurgie urgente (au départ des urgences)	n = 11,487, 34.4%
Transfusion urgente de CE (aux urgences)	n = 4237, 12.7%

ISS: Injury Severity Scale; PAS: Pression Artérielle Systolique; DS: Déviation Standard

INR: International Normalized Ratio; CE: Concentrés Erythrocytaires

Tableau 11. Principales données démographiques de la population étudiée.

Au total, 4237 (12.7 %) patients ont nécessité une transfusion urgente. La probabilité pour une transfusion augmente graduellement avec le TICCS (figure 8).

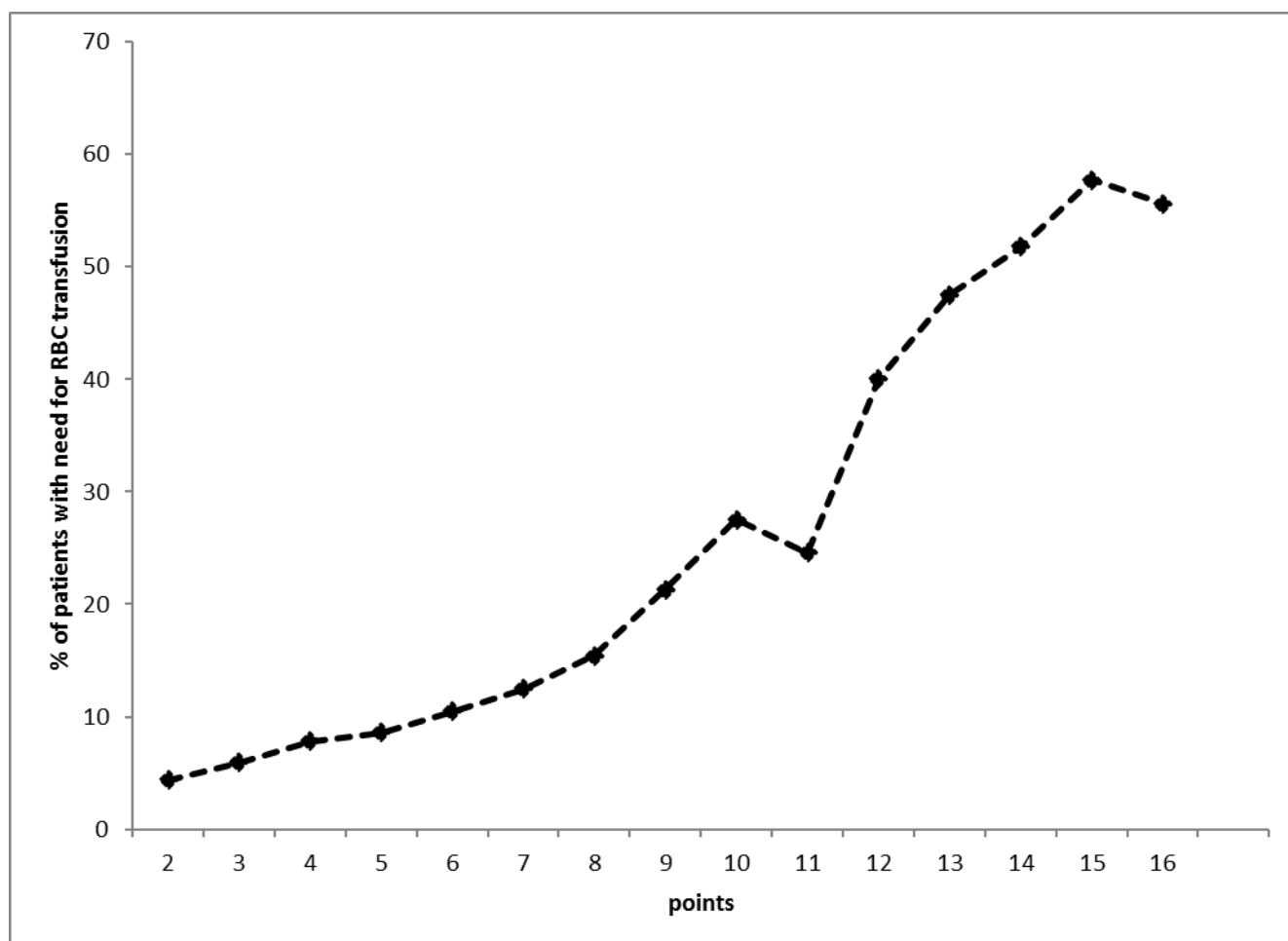


Figure 8 : Probabilité de transfusion selon la valeur du TICCS modifié.

Avec une aire sous la courbe de 0.700 (IC 95 % 0.691 – 0.709), le TICCS apparaît modérément discriminant pour l'identification du besoin transfusionnel urgent chez les patients sévèrement traumatisés du registre allemand. Une valeur seuil ≥ 12 donne lieu au meilleur équilibre entre vrais positifs et faux positifs. Les VPP et VPN correspondantes sont respectivement de 48.4% et 89.1%.

5.4 Discussion

L'étude rétrospective menée en collaboration avec nos confrères allemands démontre que, dans cette population de patients sévèrement traumatisés du registre allemand, le TICCS est un outil efficace pour exclure la large majorité des patients n'ayant pas besoin de transfusion en urgence. L'utilisation du TICCS en pré-hospitalier permet ainsi d'éliminer près de 29,000 patients sans indication de transfusion urgente, au sein d'une population de plus de 33,000 patients sévèrement traumatisés. Il semble en revanche qu'au sein de la population du registre allemand, la capacité du TICCS à identifier les patients nécessitant une transfusion urgente ne soit pas très satisfaisante puisque la VPP de la valeur seuil (de 12) donnant le meilleur équilibre entre vrais positifs et faux positifs n'est que de 48,4%. La probabilité d'une indication de transfusion urgente grandit cependant à mesure que le TICCS grandit, ce qui confirme la corrélation pressentie lors de notre première étude. Rappelons ici que la population étudiée n'est pas la même puisque le registre allemand n'inclut que les patients sévères, admis en salle de déchoquage. Rappelons également que la question posée dans la présente étude diffère de celle posée lors de la première et ce en raison des données disponibles au sein du registre. Il n'était en effet pas possible de définir la transfusion par la définition que nous avons précédemment utilisé (4 unités de concentrés érythrocytaires et 3 unités de plasma sur la première heure de soins) ni d'obtenir une évaluation de la coagulopathie par thromboélastométrie. Enfin, le TICCS lui-même a fait l'objet d'une adaptation en raison des données disponibles dans le registre, ce qui, en soi, constitue une limitation majeure. Il n'en restait pas moins intéressant de confronter notre outil à un autre type de population avec un objectif quelque peu différent afin d'en observer la fiabilité dans pareil contexte.

Cette étude confirme en outre que l'indication d'une transfusion urgente dans les suites d'un traumatisme n'est pas fréquente (12.7% au sein de cette population), même au sein d'une population sévère.

Il nous semble intéressant de rapprocher ces résultats de ceux rapportés par le trauma center de Celj, en Slovénie (81). En effet, dans cette étude, les auteurs ont inclus rétrospectivement 493 patients sévèrement traumatisés ($ISS \geq 18$), divisés en deux groupes selon l'existence ou non d'une coagulopathie à l'admission. Celle-ci était définie dans l'étude comme un temps de prothrombine inférieur à 70 % et/ou une numération plaquettaire inférieure à 100.000/millilitre. Sur base de cette définition, 51 % des patients présentaient une coagulopathie à l'admission.

De manière non surprenante, la présence d'une coagulopathie était associée à un risque accru de mortalité tant à 24h (7.5% contre 3.7%) qu'au terme de l'hospitalisation (21.2% contre 12.8%). Dans sa seconde partie, l'étude s'est concentrée sur les patients admis après 2012, date de la création dans l'institution d'un algorithme de décision de transfusion massive (Massive Transfusion Algorithm MTA) qui, jusqu'alors se basait uniquement sur le jugement clinique. Cette équipe a en effet développé un modèle prédictif de la coagulopathie (CPM pour Coagulopathy prediction model), intégrant les trois éléments suivants : l'existence d'un traumatisme thoracique ou des membres inférieurs sévère, l'administration de plus d'un litre de cristalloïde en pré-hospitalier et l'existence d'une hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg) à l'admission dans l'institution. Une version améliorée du CPM, nommée CPM+ ajoute au CPM un quatrième paramètre : l'existence d'un Base Excess (BE) < - 5. Ces deux modèles (CPM et CPM+) ont alors été comparé au Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) score et au TICCS afin de déterminer la qualité de ces trois systèmes dans la prédiction d'une coagulopathie et d'une transfusion massive.

Le tableau 12 (issu de l'article de Brilej et collègues) présente les sensibilité, spécificité et rapport de vraisemblance (Likelihood ratio) des différents modèles pour prédire la coagulopathie.

Model	SE (%)	SP (%)	LR
Current	33.3	91.7	4.01
TICCS (cut off 10)	11.1	98.6	79.3
TASH (cut of 18)	6.7	99.7	23.9
CPM	93.0	31.7	1.36
CPM+	93.0	81.7	5.08

Current activation of massive transfusion algorithm in GH Celje based on hypotension on admission and surgeon's impression on severity of injury. *CPM* coagulopathy prediction model based on hypotension, prehospital volume administration and significant torso injuries, *CPM+* adding BE results into the CPM model, *SE* sensitivity, *SP* specificity, *LR* likelihood ratio

Tableau 12 : Performance de l'algorithme clinique local, du TICCS, du TASH, du CPM et du CPM+ pour la prédiction de la coagulopathie (Brilej et al, Europ J Trauma Emerg Surg 2017)

Les résultats de l'étude menée par nos collègues slovènes démontrent que le TICCS est capable de prédire l'indication de transfusion massive et dans une moindre mesure la coagulopathie (définie dans l'étude comme un temps de prothrombine inférieur à 70 % et/ou une numération plaquettaire inférieure à 100.000/millilitre) avec une spécificité intéressante mais une sensibilité faible.

Malgré les limites imposées par la méthodologie et par la nature des résultats retrouvés, l'étude rétrospective que nous avons menée avec nos collègues allemands nous apporte des informations intéressantes et nous invite à de nouvelles réflexions. La coexistence d'une corrélation entre le TICCS et la probabilité de transfusion urgente d'une part et la faible VPP retrouvée dans l'étude nous invite notamment à envisager l'ajout de l'un ou l'autre paramètres supplémentaire au score existant.

L'utilisation du TICCS comme un outil de pré-alerte précoce pourrait notamment être intéressante, avec une confrontation à des paramètres supplémentaires à l'admission du patient (hémoglobine, excès de base, résultats d'examens d'imagerie, évolution clinique, ...). Dans cette perspective, l'ajout de paramètres supplémentaires à l'admission du patient à l'hôpital permettrait possiblement de palier à la simplicité du TICCS lui-même et de renforcer sa VPP. La pré-alerte établie par le calcul précoce du TICCS se verrait confirmée, infirmée, précisée par des éléments supplémentaires, plus tardifs, reflétant d'ailleurs au passage un éventuel caractère évolutif péjoratif.

Ces interrogations nous amènent donc à présent à nous interroger sur le choix de ces paramètres susceptibles de compléter notre évaluation clinique initiale par le TICCS.

Conclusions :

Notre démarche de collaboration scientifique avec nos confrères allemands, outre son intérêt en tant que tel (partage des réflexions, prise de conscience d'interrogations et de préoccupations communes, connexions pour de futurs travaux éventuels,...) nous a permis de confirmer l'intérêt du TICCS, d'en révéler certaines de ses forces (simplicité, précocité, VPN élevée pour l'indication de transfusion urgente) et ses faiblesses (faible VPP pour l'indication de transfusion urgente) et nous invite qui plus est à de nouvelles interrogations et de nouvelles perspectives, comme le choix des paramètres les plus adéquats à évaluer en complément du TICCS.

Chapitre 6

Améliorer la capacité prédictive du TICCS : le TICCS.BE

Early identification of trauma patients in need for emergent transfusion: results of a single-center retrospective study evaluating three scoring systems. Swerts F, Mathonet P-Y, Ghuyssen A, D'Orio V, Moens D, Seidel L, Minon J-M, **Tonglet ML**. *Soumis pour publication.*

6.1 Introduction

L'étude rétrospective menée en collaboration avec nos confrères allemands nous a démontré que, dans cette population de patients sévèrement traumatisés du registre allemand, le TICCS modifié avait une VPP faible.

L'inclusion de paramètres plus nombreux et donc la complexification du score pourrait mener à une plus grande spécificité et une plus grande VPP mais le TICCS est intentionnellement simple, de manière à pouvoir être utilisé aisément, rapidement, précocement, y compris par les paramédicaux.

Il n'en reste pas moins intéressant de s'interroger sur l'éventuel renforcement du TICCS par l'un ou l'autre paramètre supplémentaire afin d'augmenter sa prédictibilité et de confirmer l'indication de Damage Control Resuscitation.

Pour rester dans une optique de simplicité mais surtout de précocité diagnostique, nous avons donc décider d'évaluer l'intérêt d'ajouter au calcul du TICCS deux éléments nouveaux : la mesure de l'excès de base (EB) et la réalisation d'une échographie FAST (Focused Assessment with Sonography for Trauma).

L'un comme l'autre ont fait la preuve de leur intérêt dans le diagnostic de choc hémorragique, la prédiction d'une transfusion massive et sont utilisé dans plusieurs des scores présentés en annexe.

L'un comme l'autre peuvent être mesurés très rapidement après l'admission du patient dans un service d'urgence, étant peu consommateur de temps et rapidement disponibles.

L'un comme l'autre ont déjà été évalués et sont parfois utilisés en pré-hospitalier (82,83). Cet élément renforce notre intérêt pour ces deux paramètres puisqu'il serait donc envisageable, si les moyens techniques sont à disposition du personnel pré-hospitalier, de les mesurer sur les lieux de l'accident.

La mesure de ces deux paramètres supplémentaires dès la période pré-hospitalière permettrait alors sans doute de renforcer le TICCS sans décaler le diagnostic et de maintenir ainsi un de ses intérêts principaux : sa précocité.

6.2 Matériel et méthodes

Nous avons dès lors réalisé une étude rétrospective non-interventionnelle, monocentrique au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Liège. Le protocole d'étude a été soumis et accepté par le Comité d'éthique du CHU de Liège. Le registre des patients admis dans la salle de déchoquage des urgences du CHU de Liège a alors été analysé et tous les patients admis pour traumatisme grave entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2016 ont été inclus. Les patients âgés de moins de 16 ans, les femmes enceintes et les patients décédés lors de leur transport vers le CHU ont été exclus de l'analyse.

Pour chaque patient inclus, le TICCS a été calculé. Le TICCS.BE intègre le TICCS, l'EB et le FAST avec un total allant donc de 0 à 24 (0 à 18 points du TICCS auxquels s'ajoutent 3 points si l'excès de base d'admission est inférieur à - 5 et 3 points si l'examen FAST laisse suspecter un saignement intra-abdominal ou thoracique).

Un total de 328 patients ont été inclus dans l'analyse. L'ISS médian (écarts types) est de 14 (3 – 25). Cinquante (15.2%) patients ont nécessité au moins une transfusion dans les premières 24 heures, quarante-neuf (14.9%) ont nécessité une chirurgie d'hémostase, seize (4.9%) ont nécessité à la fois une transfusion et une chirurgie d'hémostase.

6.3 Résultats

Le tableau 13 présente les principales caractéristiques de la population étudiée.

Variable	Catégorie	N	n (%)	médiane (EIQ)	Dispersion
Sexe		328			
	F		80 (24.4)		
	M		248 (75.6)		
Age (années)		328		45 (28.5 to 58.5)	16 to 94
ISS		328		14 (7 to 25)	3 to 75
Mécanisme lésionnel		328			
	Non pénétrant		310 (94.5)		
	Pénétrant		18 (5.5)		
TICCS		328		4 (3 to 5)	2 to 13
EB d'admission		328		0 (-3.6 to 0)	- 25 to 2
FAST		328			
	Positif		68 (20.7)		
	Négatif		260 (79.3)		
TICCS.BE		328		4 (3 to 7)	2 to 17
Hb à l'admission (g/L)		315		14.1 (12.6 to 15.4)	3.1 to 19.3
Chirurgie urgente d'hémostase		328			
	OUI		49 (14.9)		
	NON		279 (85.1)		
Transfusion en urgence		328			
	OUI		50 (15.2)		
	NON		278 (84.4)		
Survie à 24 heures		328	305 (93.0%)		
Survie à 30 jours		328	287 (87.5)		

ISS: Injury Severity Scale; TICCS: Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score; EB: Excès de Base; FAST: Focused Assessment with Sonography for Trauma; Hb: Hémoglobine

Tableau 13 : Caractéristiques de la population étudiée.

La capacité du TICCS, du TICCS.BE et du Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) score à prédire l'indication de transfusion urgente (définie comme le recours à la transfusion

d'au moins un dérivé sanguin dans les minutes suivantes l'admission du patient aux urgences), l'indication de chirurgie d'hémostase urgente et la Damage Control Resuscitation définie comme l'association d'une transfusion urgente, d'un geste urgent d'hémostase (chirurgical ou endovasculaire) et d'un usage limité des cristalloïdes ont été analysées.

Le pourcentage de patients ayant nécessité une transfusion urgente a été calculé pour chaque valeur de TICCS et de TICCS.BE et les résultats sont présentés dans les figures 6 et 7.

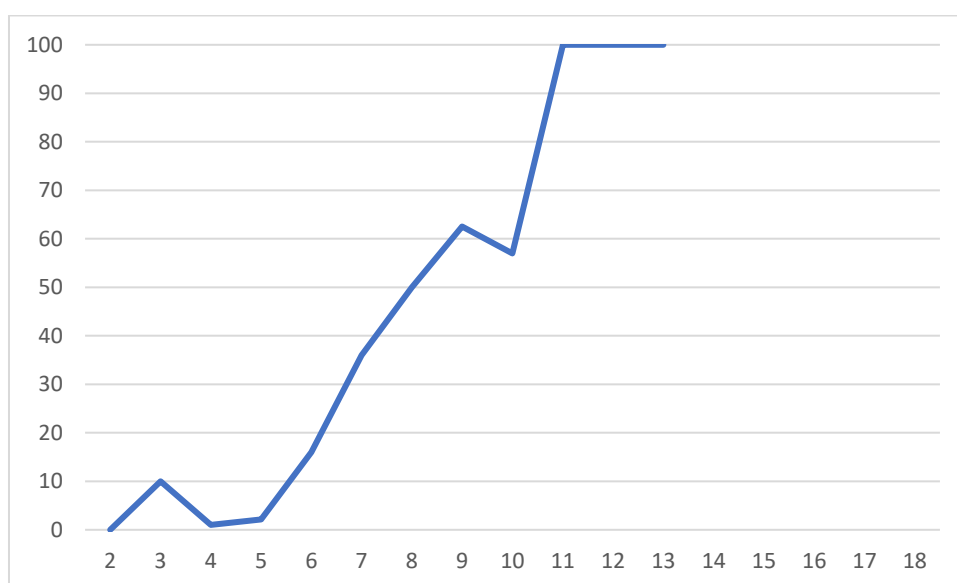


Figure 9 : Pourcentage de patients ayant nécessité une transfusion urgente, selon la valeur du TICCS.

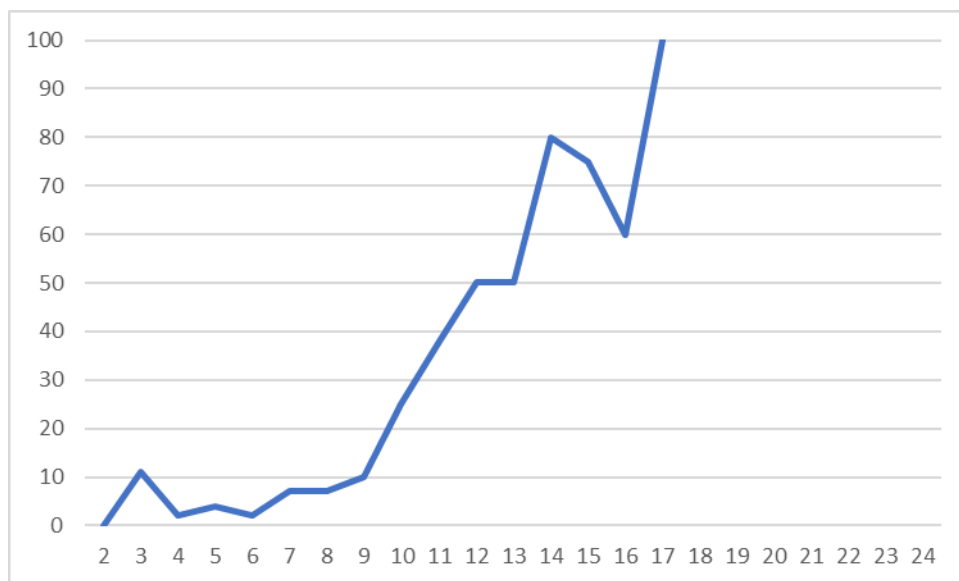


Figure 10 : Pourcentage de patients ayant nécessité une transfusion urgente selon la valeur du TICCS.BE

Les aires sous la courbe ROC (AUC) des trois scores (TICCS, TICCS.BE et TASH) furent comparées, confirmant que le TICCS est un score modérément discriminant (AUC 0.73, 95% IC: 0.64–0.82), que le TICCS.BE est légèrement plus discriminant mais de manière non significative (AUC 0.76, 95% IC: 0.67–0.85) et démontrant enfin que le TASH est le score le plus discriminant (AUC 0.89, 95% IC: 0.83–0.94).

La comparaison entre les scores eux-mêmes ne révèle pas de différence entre le TICCS et le TICCS.BE et confirme la supériorité du TASH.

Les seuils donnant lieu au meilleur équilibre entre vrais positifs et faux positifs sont de 6 pour le TICCS, 9 pour le TICCS.BE et 9 pour le TASH.

Ces seuils diffèrent nettement des seuils identifiés lors des précédentes études (pour le TICCS : le seuil était de 10 dans l'étude initiale de 2014 et de 12 dans celle de 2016, pour le TASH : un seuil de 6 ne donne qu'une probabilité de transfusion massive de 6% dans l'étude de 2006). Mais la question posée est différente dans certains cas (transfusion urgente au lieu de DCR ou de transfusion massive).

En conséquence, ces valeurs seuils donnent lieu à une faible VPP.

Or, l'intérêt de tels scores prédictifs précoces se trouve principalement dans leur VPP.

Parmi les patients ayant un TICCS ≥ 10 , 66.6 % ont nécessité une transfusion urgente. Et 100 % des patients ayant un TICCS > 10 ont nécessité une transfusion urgente.

81.5 % des patients ayant un TICCS.BE ≥ 14 ont nécessité une transfusion urgente. A l'inverse, très peu de patients ayant un TICCS.BE < 10 ont nécessité une transfusion. Les patients ayant un TICCS.BE entre 10 et 14 ont, quant à eux, une probabilité intermédiaire.

Enfin, 56.2 % des patients ayant un TICCS.BE ≥ 14 ont nécessité une chirurgie d'hémostase et 50 % une DCR.

6.4 Discussion

Cette étude rétrospective confirme que la mesure de l'excès de base et l'échographie (FAST) sont des paramètres prédictifs de l'indication de transfusion urgente mais l'intégration de ces deux paramètres au sein du TICCS.BE ne confère pas une amélioration significative de la capacité prédictive en comparaison du TICCS lui-même. L'étude répond donc de manière négative à la question posée : la complexification du TICCS par l'ajout des deux paramètres supplémentaires, non cliniques, l'un biologique et l'autre d'imagerie, n'améliore pas significativement la fiabilité du score. Ce résultat négatif, loin de nous décevoir, vient au contraire renforcer notre hypothèse de départ : le TICCS associe simplicité (et donc précocité) et fiabilité, ce qui lui confère son originalité et son intérêt potentiel en pratique clinique. Notons que ces résultats mériteraient d'être confirmés sur une plus large population, en s'interrogeant à cette occasion sur l'intérêt potentiel d'autres paramètres que ceux qui avaient ici été choisis (excès de base et échographie FAST).

L'étude confirme par ailleurs en effet que le TICCS lui-même est un outil intéressant. L'utilisation d'un seuil ≥ 10 et davantage encore celui d'un TICCS > 10 semble confirmer son utilité pour prédire de manière fiable l'indication de transfusion urgente, ce qui confirme donc son intérêt pour les cliniciens pré-hospitaliers comme suggéré par nos précédents résultats.

Comme nous l'avons dit précédemment, l'excès de base et l'échographie FAST ont été choisis en partie parce qu'ils sont potentiellement utilisables en pré-hospitalier. Cela nécessite la présence d'un médecin (à la différence du TICCS), disposant d'une part d'un échographe (et des compétences nécessaires pour s'en servir) et d'autre part d'un matériel d'analyse biologique dit « point-of-care ».

Dans ces conditions, un calcul pré-hospitalier du TICCS.BE pourrait s'envisager.

Mais il est intéressant d'ajouter que la plupart des appareils point-of-care capables de mesurer l'excès de base sont également capables de mesurer l'hémoglobine. Un calcul pré-hospitalier du TASH pourrait donc également s'envisager. Notre étude démontrant la supériorité du TASH par rapport au TICCS.BE, il serait donc certainement plus intéressant de proposer un calcul du TASH.

Il reste néanmoins à démontrer que le calcul d'un TASH pré-hospitalier est aussi prédictif que le TASH lui-même. En effet, les valeurs d'excès de base et surtout d'hémoglobine seront par définition très différentes puisque prélevées beaucoup plus précocement. Il est en de même des autres éléments du TASH (cliniques notamment) qui varient eux aussi dans le temps et dont la mesure en pré-hospitalier n'a jusqu'ici pas été envisagée.

Conclusions :

L'étude rétrospective menée sur une cohorte de 328 patients traumatisés admis au CHU de Liège confirme que le TICCS est un outil prédictif de l'indication d'une transfusion urgente et d'une chirurgie d'hémostase urgente. A la question de savoir si l'ajout de deux paramètres supplémentaires, biologique pour l'un (excès de base) et échographique pour l'autre (FAST) serait susceptible d'améliorer significativement ou non la qualité du score, elle nous répond que tel n'est pas le cas.

Ce résultat négatif est une information importante et réjouissante. Il vient une nouvelle fois, par une démarche et une méthodologie différentes, confirmer l'originalité et la qualité du TICCS : simple d'usage, précoce et fiable.

Le TASH, score allemand complexe intégrant d'autres données, semble, lui, être le plus adapté pour une validation fiable et solide de la pré-alerte précoce initiée par le TICCS.

Perspectives

Impact of a prehospital discrimination between trauma patients with or without early acute coagulopathy of trauma and the need for damage control resuscitation: rationale and design of a multicenter randomized phase II trial.

Tonglet ML, Swerts F, D'Orio V, Moens D, Lens FX, Thoma M, Kreps B, Guillaume M, Husson E, Donneau AF, Poplavsky JL, Minon JM, Ghuysen A. *Travail en cours*.

....

La conception du TICCS part du postulat qu'un diagnostic plus précoce devrait donner lieu à une prise en charge plus adaptée et donc de meilleure qualité. Comme la plupart des autres scores déjà existants, il a fait l'objet d'études d'évaluation de sa fiabilité, de sa capacité prédictive. Ces études, que nous avons mené dans des contextes différents, avec des méthodologies différentes, ne se sont cependant jusqu'ici intéressées qu'à l'évaluation de l'outil diagnostic lui-même (sa prédictibilité) et non à l'impact que son utilisation pourrait avoir sur la prise en charge des patients. Cet aspect n'a d'ailleurs été abordé pour aucun des scores jusqu'ici créés. On ignore donc si l'utilisation de ces scores est capable d'impacter concrètement la prise en charge et sa qualité, la mortalité, la morbidité des patients ou encore le coût de la prise en charge.

Ne pas trouver ce type d'analyse pragmatique dans la littérature actuelle n'est en soi pas très étonnant et ce pour deux raisons principales :

- Le postulat initial selon lequel l'utilisation de ces scores auraient un impact positif est solide : diagnostiquer un problème en améliore en effet a priori la prise en charge.
- L'interprétation des résultats d'une analyse qui s'intéresserait à l'impact de l'utilisation d'un score diagnostic sera nécessairement complexe car soumise à de nombreux paramètres confondants (variabilité interpersonnelle, variabilité des prises en charge, difficile intégration de la notion du temps écoulé lors de la prise en charge, nombreux éléments intermédiaires entre la démarche diagnostique et l'issue finale des patients...)

Il n'en reste pas moins légitime de s'interroger sur l'impact potentiel d'un nouvel outil, bien qu'ayant une vocation diagnostique, avant d'en proposer un usage en pratique clinique.

C'est donc dans cet esprit que nous avons entrepris de poursuivre notre exploration de recherche avec l'élaboration d'une étude prospective s'interrogeant sur l'impact de l'utilisation du TICCS en pré-hospitalier dans la démarche thérapeutique, notamment l'indication ou non de Damage Control Resuscitation.

Pour ce faire, nous avons opté pour une étude prospective interventionnelle, multicentrique, randomisée, de phase 2 comparant un protocole expérimental (l'utilisation du TICCS) avec la prise en charge standard.

Cette méthodologie a été préférée à celle, pourtant plus rigoureuse et plus convaincante, d'une étude randomisée contrôlée de phase 3 et ce pour les raisons que nous avons évoqué plus haut : l'existence de trop nombreux paramètres confondants et influençant la survie des patients et, en conséquence, la nécessité notamment d'inclure un nombre considérable de patients pour pouvoir espérer obtenir une réponse statistiquement significative.

Les études cliniques randomisées de phase 2 sont depuis longtemps utilisées pour identifier de nouvelles thérapies prometteuses, éventuellement préalablement évaluées lors d'une phase 1 (84,85). Cette étape permet d'observer le type d'influence auquel l'utilisation de cette nouvelle stratégie donne lieu (86). Elle donne une information intéressante, pertinente, sur l'impact de cette stratégie, sans répondre aux standards statistiques des études de phase 3. L'identification d'une nouvelle stratégie thérapeutique révélant sa potentialité au cours d'une étude de phase 2 peut argumenter la réalisation, par la suite, si cela est faisable, d'une étude de validation de phase 3. On retrouve dans la littérature des études de phase 2 de validation d'outils diagnostics (87).

Le caractère multicentrique a été choisi pour permettre l'inclusion d'un plus grand nombre de patients mais également afin de contextualiser notre étude dans la réalité actuelle belge (proposant des prises en charge variables selon les centres hospitaliers et selon les équipes pré-hospitalières, n'incluant pas, au jour d'aujourd'hui, de centres spécialisés de différents niveaux comme chez beaucoup de nos voisins).

L'objectif primaire de l'étude sera d'évaluer l'impact potentiel de l'utilisation du TICCS en comparaison de la prise en charge standard (n'incluant pas le calcul du TICCS en pré-hospitalier). Cet impact sera évalué via la différence de mortalité à 7 jours entre le groupe interventionnel et le groupe témoin. La méthodologie choisie imposera nécessairement d'observer la différence de mortalité à 7 jours entre les deux groupes afin de savoir si l'utilisation du TICCS semble sauver des vies, sans pouvoir en tirer une conclusion statistiquement significative comme dans une étude randomisée contrôlée de phase 3.

Les objectifs secondaires s'intéresseront à comparer la mortalité à 30 jours entre les deux groupes, le délai total d'hospitalisation et le nombre total de dérivés sanguins transfusés lors de l'hospitalisation.

Cette étude pourrait par ailleurs être l'occasion de procéder à une démarche de validation du TICCS en s'intéressant à l'éventuelle variabilité inter observateur et s'assurer ainsi que différents cliniciens obtiennent une valeur de TICCS identique pour un même patient.

Les patients seront inclus prospectivement, selon les critères d'inclusion suivants :

- Âge supérieur à 16 ans
- Prise en charge pré-hospitalière par une équipe médicale participant à l'étude

Les critères d'exclusion seront :

- Age inférieur à 16 ans
- Admission spontanée dans un hôpital sans prise en charge pré-hospitalière médicale préalable
- Traumatisme pénétrant
- Femme enceinte
- Décès du patient avant l'admission aux urgences

La randomisation entre le groupe témoin et le groupe interventionnel sera faite au départ de la participation du centre avec répartition de l'équipe pré-hospitalière locale en deux groupes égaux : un groupe ne sera pas formé au calcul du TICCS et au protocole de soins spécifique et assurera ses prises en charge selon les protocoles locaux habituels, l'autre groupe sera formé au calcul du TICCS et au protocole de soins et inclura donc tous les patients dans le groupe interventionnel.

Le protocole de soins spécifique qui sera initié pour les patients ayant un TICCS ≥ 10 aura pour objectif de diminuer le délai entre le traumatisme et l'application des mesures de type DCR.

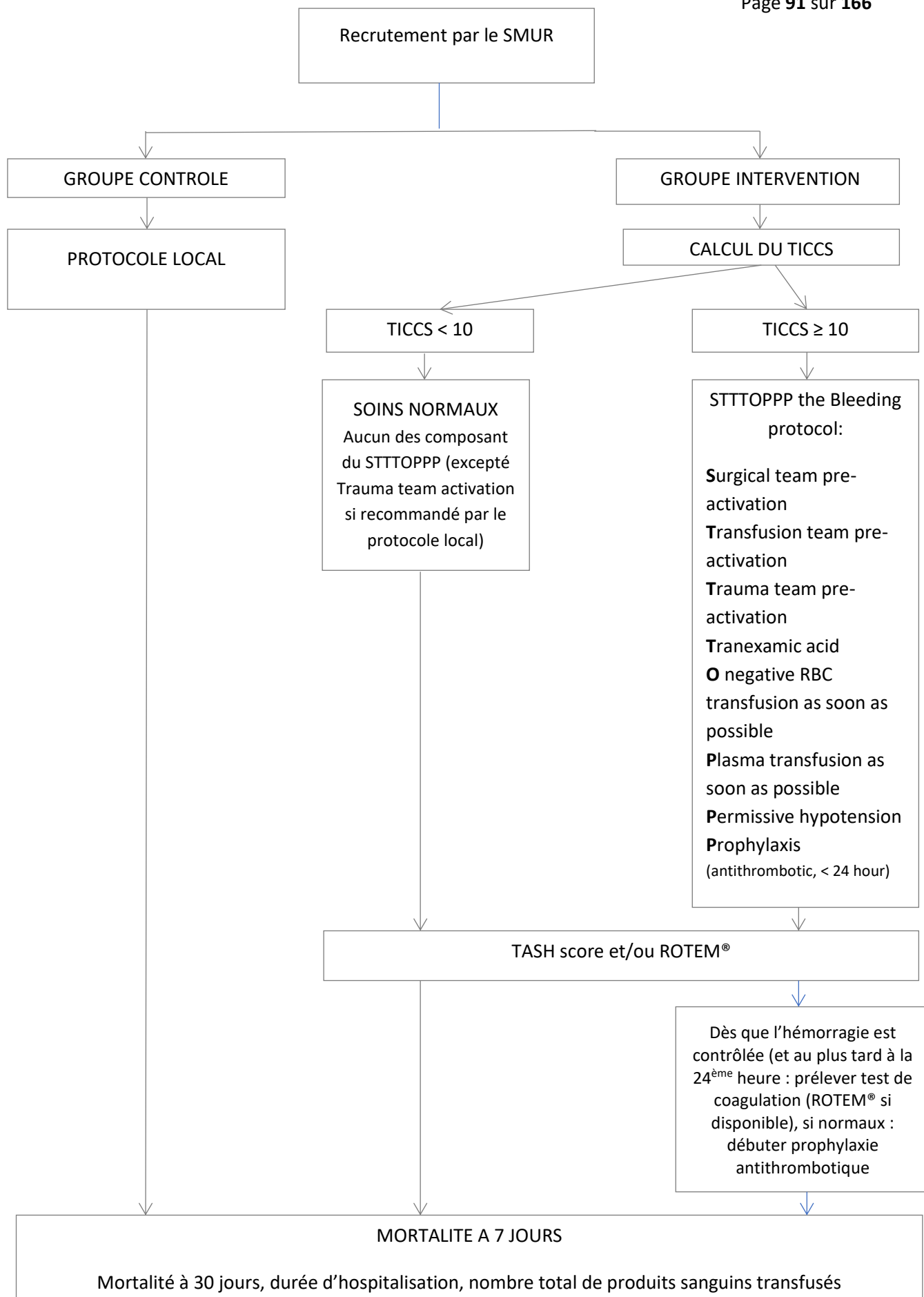
Suivant l'acronyme **STTTOPPP** the bleeding, il consistera en :

- **S**urgical team preactivation
- **T**rauma team peractivation
- **T**ransfusion team preactivation
- **T**ranexamic acid (injection d'un gramme d'Exacyl© en préhospitalier)
- **O** RBC transfusion as soon as possible (transfusion de CE du groupe O dès que possible)

- **Plasma transfusion as soon as possible**
- **Permissive hypotension** (usage restrictif des liquides cristalloïdes – maximum 500 millilitres – utilisation de noradrénaline en cas d’hypotension sévère)
- **Prophylaxis** (initiation d’une prophylaxie antithrombotique dès que la situation le permet – contrôle du saignement, ROTEM® normal ou hypofibrinolyse)

La différence de prise en charge entre les deux groupes ne concernera que l’aspect hémorragique potentiel. Tous les patients (tant dans le groupe témoin que dans le groupe interventionnel) bénéficieront par ailleurs de la prise en charge habituelle des centres participants (selon les recommandations actuelles de la science) en ce qui concerne la prise en charge des traumatismes crâniens éventuels, la gestion des voies aériennes, la gestion des traumatismes médullaires éventuels, ...

La figure 11 présente le protocole de l’étude.



Le protocole d'étude a été préalablement soumis et accepté par le comité d'éthique hospitalo-facultaire du CHU de Liège en qualité de comité central puis aux comités d'éthiques des centres participants.

Le consentement éclairé sera obtenu auprès d'un tiers compte tenu de la nature de la situation, urgente et souvent sévère, des patients.

Les données seront encodées, sans mention de l'identité des patients, par les centres participants (via l'investigateur principal local) sur un site internet hébergé et managé par l'université de Liège. Elles seront ensuite traitées par nos soins afin de répondre aux questions posées par l'étude.

Bien qu'étant une étude de phase 2 (et non une étude randomisée contrôlée de phase 3), ce projet reste très ambitieux. Les études interventionnelles sont relativement peu fréquentes dans le contexte des patients traumatisés. Les études interventionnelles dans le contexte pré-hospitalier sont encore plus rares. Faire le lien entre une démarche diagnostique novatrice et le devenir final des patients n'est pas aisé et s'expose à une série de difficultés et de limitations. L'élaboration, la gestion et l'analyse d'une étude multicentrique sur plusieurs hôpitaux de notre pays est en soi un défi de taille, son contexte pré-hospitalier en fait un projet d'autant plus ambitieux et intéressant. Nous espérons que cette étude montrera au moins dans un premier temps la faisabilité, en pratique, du calcul du TICCS, de son interprétation et de son intégration dans l'orientation thérapeutique pré-hospitalière. Nous verrons si son utilisation semble impacter ou non la survie des patients.

Discussion générale et conclusions

« Le paradoxe de la science est qu'il n'y a qu'une réponse à ses méfaits et à ses périls : encore plus de science. »

Romain Garry

Au jour le jour au sein des services d'urgences, des situations telles que l'accident vasculaire cérébral ischémique, l'infarctus du myocarde, l'arrêt cardiaque ou encore le sepsis débutant partagent toutes un point commun : un des éléments les plus déterminant du devenir des patients est le délai de prise en charge. Il est en effet parfaitement intégré que l'application du traitement approprié (respectivement revascularisation cérébrale ou myocardique, compressions thoraciques et défibrillation, initiation de l'antibiothérapie) doit se faire le plus rapidement possible, principalement afin d'éviter que des lésions cellulaires et tissulaires réversibles ne se transforment en nécrose permanente. Cette notion fondamentale est à l'origine d'aphorismes bien connus, largement utilisés afin de sensibiliser le grand public à ce problème : « time is muscle » ou encore « time is brain ».

Il est un fait quotidien : une bonne partie de l'activité d'urgentiste consiste à agir précocement et adéquatement, en utilisant des ressources souvent limitées là où elles sont le plus utiles, c'est à dire afin de permettre la maîtrise d'une situation qui, faute d'un traitement précoce, tendra à s'aggraver et se grever d'une mortalité et d'une morbidité majorées, pourtant évitables. Il est cependant moins souvent rappelé et explicité que l'application d'un traitement nécessite au préalable un diagnostic adéquat de la situation, cliniquement ou par l'utilisation de moyens paracliniques tels l'électrocardiogramme dans l'infarctus du myocarde ou encore l'imagerie dans l'accident vasculaire cérébral. Les patients traumatisés ne font pas exception à cette règle, bien au contraire, et la notion même de « golden hour » en est la traduction à l'instar de autres aphorismes. Qu'ils souffrent de lésions cérébrales ou d'une hémorragie active, ces patients nécessitent l'application d'un traitement adapté, le plus rapidement possible. Tout délai entre l'accident lésionnel et ce traitement péjore dramatiquement leur devenir.

Notre intérêt personnel pour la prise en charge des patients traumatisés a résidé dans la constatation empirique, sur le terrain des stages de formation, de la persistance d'une

inadéquation dans la prise en charge de ces malades et dans un objectif vertueux, associé à une volonté : celle de pouvoir trouver des moyens d'y pallier, ne serait-ce qu'à une échelle locale. L'implémentation d'un protocole de transfusion massive naquit sous cette augure et a constitué le point de départ d'une série d'interrogations qui ont ensuite alimenté une démarche scientifique constante dont la dissertation présente est l'humble témoignage. Autant d'étapes successives d'un parcours où chaque étape a nourri la suivante de ses interrogations. Autant d'étapes ayant eu pour objectif d'éclairer notre stratégie de prise en charge des patients sévèrement traumatisés souffrant d'une hémorragie active, d'en évaluer la faisabilité en pratique, les forces, les faiblesses.

De manière plus explicite, les interrogations fondamentales apparues au fur et à mesure de notre parcours ont été les suivantes :

- **Quels sont les bénéfices et les limites de l'implémentation d'un protocole local de transfusion massive ?**
- **L'existence d'une coagulopathie complexe, induite par le traumatisme, pouvant interférer dans la prise en charge de ces malades, quelle pourrait être la place, en pratique clinique, de la thromboélastométrie (ROTEM®) dans son diagnostic ?**
- **Est-il possible de créer un score capable susceptible d'identifier sur les lieux de l'accident, dans les instants immédiats suivants celui-ci, les malades les plus sévères, ceux qui bénéficieraient le plus d'une correction urgente de leurs saignements ?**
- **La relative faiblesse d'un score pré-hospitalier essentiellement clinique, peut-elle être renforcée par l'association avec des variables simples, acquise à l'admission hospitalière du malade, aux urgences ?**

Quels sont les bénéfices et les limites de l'implémentation d'un protocole local de transfusion massive ?

Sans aucun doute, notre première question fût de nous interroger sur les bénéfices et limites potentiels observables lorsqu'un protocole de transfusion massive était implémenté localement, dans un Centre Hospitalier Régional, en Belgique. Afin d'en étudier le fonctionnement et d'apporter une contribution à la réflexion en cours au sujet de tels protocoles, nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle après deux années d'existence du protocole. Cette analyse nous a permis de constater qu'une majorité des patients ayant bénéficié de l'activation du protocole n'avaient pas été transfusés de plus de dix unités de concentrés érythrocytaires et n'entraient donc pas, *sensu stricto*, dans la définition de la transfusion massive. Cette constatation et son corolaire de gaspillage inutile de produits sanguins, nous ont amené à nous interroger sur les critères, essentiellement cliniques, ayant présidé à la décision de déclenchement de cette procédure. En somme, dans l'utilisation d'un critère diagnostic forcément défini a posteriori réside un paradoxe quasi insoluble pour le clinicien urgentiste amené à l'émettre a priori. En outre, le seuil choisi pour sa définition nous a semblé être limitant par lui-même, ignorant le caractère qualitatif de la transfusion, pour n'en retenir que son aspect quantitatif, laissant une autre interrogation en suspens, celle de son utilité. Pareille interrogation revient à identifier le moyen de définir adéquatement le besoin transfusionnel a priori, c'est à dire d'anticiper les besoins transfusionnels extraordinaires, leur bénéficiaire idéal, en tenant compte des outils diagnostics disponibles sur le terrain pratique, si possible en y intégrant une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en jeu. En particulier, notre questionnement ne pouvait faire l'impasse de l'existence et de l'importance du phénomène de coagulopathie induite par le traumatisme, malgré sa complexité ou sa compréhension encore imparfaite actuellement. L'intégration de ces notions nous a permis d'entrevoir une catégorisation des patients traumatisés en sous-groupes différents au plan physiopathologique, éléments de différences dont nous considérons qu'ils pourraient être liés à des besoins thérapeutiques et notamment transfusionnels variables, être responsables de profils évolutifs distincts en raison de réponses différentes aux traitements reçus.

Quelle pourrait être la place, en pratique clinique, de la thromboélastométrie (ROTEM®) dans le diagnostic de la coagulopathie induite par le traumatisme ?

Il nous a alors semblé indispensable de tenter d'explorer l'intérêt de l'évaluation initiale de l'existence d'une coagulopathie induite par le traumatisme à l'aide d'outils communément utilisable dès l'admission à l'hôpital des malades sévèrement traumatisés. L'intérêt de la thromboélastométrie comme outil de diagnostic dynamique de la coagulopathie nous est alors apparu pertinent. Nous avons dès lors souhaité évaluer son utilisation en pratique au sein d'une cohorte de patients afin de déterminer si la réalisation du ROTEM® apportait ou non un bénéfice diagnostique.

Cette analyse nous a confirmé l'intérêt de cet outil pour identifier les patients ne souffrant pas de coagulopathie mais son incapacité, dans cette cohorte, à identifier de manière fiable les patients souffrant de coagulopathie, nous poussant à poursuivre plus avant nos explorations.

Est-il possible de créer un score capable susceptible d'identifier précocement, sur les lieux même de l'accident, les malades les plus sévères, qui bénéficieraient le plus d'une correction urgente de leurs saignements ?

Nous avons donc poursuivi notre travail par une revue de la littérature, identifiant un certain nombre de scores ou algorithmes élaborés afin d'aider les cliniciens à confirmer ou infirmer leur jugement clinique implicite ou *clinical gestalt*, notoirement faible dans ce domaine, dans le but d'établir un diagnostic correct. Ces scores varient par leur nature, la question qu'ils posent ou encore les variables qu'ils intègrent mais nous semblaient souffrir d'un défaut rédhibitoire à leur application clinique précoce puisque leur utilisation n'est possible qu'une fois le patient admis à l'hôpital moyennant la réalisation de certains examens biologiques ou d'imagerie et leurs résultats obtenus. Ces éléments nous paraissent en effet peu susceptible d'offrir l'appoint nécessaire à réduire la mortalité précoce de malade dont les lésions ne sont pas irrémédiablement et immédiatement létales.

Pour ces raisons, la nécessité de créer un score original du même type mais dont le calcul serait possible sur les lieux de l'accident, dans les instants immédiats suivants celui-ci, nous est apparue digne d'intérêt. Le TICCS a donc été conçu en tenant compte de ces impératifs, celui

de la simplicité, d'être rapide à calculer, par tous les types d'intervenants pré-hospitaliers (médecins, infirmiers, paramédicaux). En effet, son application dès les suites immédiates de l'accident, sur les lieux de celui-ci, nous semblait ouvrir diverses perspectives : aider au triage des patients traumatisés afin de les conduire vers l'hôpital de destination le plus adapté, exploiter à bon escient les minutes entre son calcul sur les lieux de l'accident et l'entrée à l'hôpital en permettant la préparation de l'équipe des urgences, de l'équipe chirurgicale, de la banque de sang. A cet endroit, diverses actions pouvaient en outre être prises : décongélation éventuelle de plasma, préparation d'un système de récupération de sang autologue mais aussi appui de la décision de transfuser le patient dès la période pré-hospitalière lorsque cette option est disponible, de l'administration d'un anti fibrinolytique, de l'application d'une stratégie de restriction des liquides cristalloïdes. En corolaire, pareille évaluation pourrait permettre d'augmenter le pouvoir décisionnel de l'équipe pré-hospitalière, d'argumenter ses orientations thérapeutiques et d'augmenter la qualité et la pertinence des informations transmises à l'hôpital d'accueil ou encore de transformer un hôpital « classique » en trauma center de haut niveau au moment de l'arrivée du patient et ce pour les patients le nécessitant.

Le TICCS créé, il convenait d'en évaluer la fiabilité, les bénéfices et limites. Notre première investigation a consisté à tester sa capacité à prédire l'indication de Damage Control Resuscitation et l'existence d'une coagulopathie induite par le traumatisme. Notre étude monocentrique, non interventionnelle, prospective a été menée en ce sens, sur une durée de deux années. Ce travail préliminaire mené auprès de 82 patients, nous a permis de démontrer que le TICCS, avec une valeur seuil de 10, était bel et bien capable de discriminer les patients sévèrement atteints des autres et, ainsi, s'ils nécessitaient ou non l'application indication d'une Damage Control Resuscitation.

Ces résultats encourageants et le nombre limité de patients nous ont ensuite amené à évaluer la pertinence de cet outil au sein d'une cohorte plus importante, évaluation rendue possible grâce à une collaboration avec nos collègues allemands et leur registre des patients traumatisés. Notre analyse rétrospective de ce registre a alors pu être menée sur un grand nombre de cas, puisqu'elle a porté sur 33 385 patients. La structure même du registre nous a permis d'adapter la question posée pour nous intéresser plutôt à prédire l'indication de transfusion urgente qu'à celle de transfusion massive, mais nous a contraints à adapter le TICCS lui-même dont un calcul à l'identique n'était pas possible dans le registre. Nonobstant ces limitations, notre rapport a objectivé que sous ces conditions, le TICCS offrait l'opportunité de réfuter un grand nombre de patients (l'immense majorité), exempts d'indication de transfusion urgente dès la période

pré-hospitalière. En outre, nous avons également identifier que la probabilité de transfusion urgente augmentait à mesure que le TICCS augmentait

La relative faiblesse d'un score pré-hospitalier essentiellement clinique, peut-elle être renforcée par l'association avec des variables simples, acquise à l'admission hospitalière du malade, aux urgences ?

Conscients des contingences pré-hospitalières, mais soucieux d'examiner l'idée de renforcer l'orientation diagnostique fournie par le TICCS par l'ajout de paramètres supplémentaires rapidement disponibles dans les instants suivants l'admission aux urgences, il nous a semblé légitime d'explorer plus avant ces possibilités.

Notre travail rétrospectif sur une cohorte de 328 patients admis au CHU de Liège a visé cet objectif. En substance, l'ajout de deux paramètres simples et aisément accessibles au service des urgences (la mesure de l'excès de base et la réalisation d'une échographie FAST) améliorait la capacité prédictive du TICCS. Le nouveau score ainsi créé, nommé TICCS.BE ne s'est toutefois pas révélé significativement supérieur au TICCS lui-même dont l'intérêt s'est une nouvelle fois confirmé.

Il convient toutefois de s'interroger sur cet absence apparente d'amélioration, d'une part en l'évaluant sur un registre plus large, mais également en questionnant d'autres paramètres qui auraient le potentiel d'affiner notre investigation initiale.

Conclusions

Soucieux de réduire la mortalité précoce des malades souffrant de traumatismes graves, notre démarche scientifique nous a conduit, étape après étape, à l'élaboration d'un outil à destination des intervenants médicaux et paramédicaux en pré-hospitaliers leur permettant de distinguer, parmi l'ensemble des patients traumatisés ceux qui sont à faible risque de ceux qui risquent de nécessiter une transfusion en urgence ou développer une coagulopathie et, par la même , de nécessiter une prise en charge extraordinaire.

En augmentant la capacité diagnostique des intervenants sur les lieux de l'accident, dans les suites immédiates de celui-ci, ce score est susceptible de renforcer par la même leur pouvoir d'action ainsi que celui du futur hôpital de destination.

Perspectives

Après avoir évalué la capacité de notre outil et après avoir cherché des solutions pour lutter contre ses limites, il était ensuite finalement logique d'une part de proposer une stratégie concrète incluant son utilisation (protocole STTTOPPP the bleeding) et d'autre part d'envisager d'en étudier l'impact concret sur le devenir des patients (étude multicentrique STTTOPPP the bleeding trial).

Bibliographie

- 1- Trunkey DD. Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. *Sci Am* 1983 Aug;249(2):28-35
- 2- Gunst M, Ghaemmaghani V, Gruszeki A, Urban J, Frankel H, Shafi S. Changing epidemiology of trauma deaths leads to a bimodal distribution. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2010 Oct;23(4):349-54
- 3- Sobrino J, Shafi S. Timing and causes of death after injuries. 2013 Apr;26(2):120-3
- 4- United Nations Office on Drugs and Crime. 2015 Annual Report
- 5- Trunkey DD, Lim RC Jr, Blaisdell FW. Traumatic injury. A health care crisis. *West J Med* 1974 Jan;120(1):92-4
- 6- Maull KI, Schwab CW, McHenry SD, Leavy P, Carl L, Woo P, Overholt S, Sinclair T, Aprahamian C. Trauma center verification. *J Trauma* 1986 Jun;26(6):521-4
- 7- Nathens AB, Jurkovich GJ, Maier RV, Grossman DC, MacKenzie EJ, Moore M, Rivara FP. Relationship between trauma center volume and outcomes. *JAMA* 2001 Mar 7 ;285(9):1164-71
- 8- Demetriades D, Martin M, Salim A, Rhee P, Brown C, Chan L. The effect of trauma center designation and trauma volume on outcome in specific severe injuries. *Ann Surg* 2005 Oct;242(4):512-7
- 9- Scarborough K, Slone DS, Uribe P, Craun M, Bar-Or R, Bar-Or D. Reduced mortality at a community hospital trauma center: the impact of changing trauma level designation from II to I. *Arch Surg* 2008 Jan;143(1):27-8
- 10- Cudnik MT, Newgard CD, Sayre MR, Steinberg SM. Level I versus level II trauma centers: an outcomes-based assessment. *J Trauma* 2009 May;66(5):1321-6
- 11- Schuster KM, Davis KA, Lui FY, Maerz LL, Kaplan LJ. The status of massive transfusion protocols in the United States trauma centers: massive transfusion or massive confusion? *Transfusion* 2010;50:1545-51

- 12- Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA Jr, St Jacques P, Young PP. Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma* 2008 May;64(5):1177-82
- 13- Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, Hernandez-Boussard T, Puttrill M, Maggio PM, Spain DA, Brundage SI. Massive transfusion protocols : the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg* 2009 Aug(2):198-205
- 14- Zaydfudim V, Dutton W, Feurer I, Au BK, Pinson CW, Cotton BA. Exsanguination protocol improves survival after major hepatic trauma. *Injury* 2010 Jan;41(1):30-4
- 15- Cotton BA, Au BK, Nunez TC, Gunter OL, Robertson AM, Young PP. Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma* 2009 Jan;66(1):41-8
- 16- Khan S, Allard S, Weaver A, Barber C, Davenport R, Brohi K. A major haemorrhage protocol improves the delivery of blood component and reduces waste in trauma massive transfusion. *Injury* 2013 May;44(5):587-92
- 17- Sinha R, Roxby D, Bersten A. Experience with a massive transfusion protocol in the management of massive haemorrhage. *Transfus Med* 2013;23:108-13
- 18- Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Subramanian AT, Anderson CP, Dries DJ. Not only in trauma patients: hospital-wide implementation of a massive transfusion protocol. *Transfus Med* 2014 Jun;24(3):162-8
- 19- McDaniel LM, Neal MD, Sperry JL, Alarcon LH, Forsyth RM, Triulzi D, Peitzman AB, Raval JS. Use of a massive transfusion protocol in nontrauma patients: activate away. *J Am Coll Surg* 2013;216:1103-9
- 20- Carr B, Caplan J, Pryor J, Branas C. A meta-analysis of prehospital care times for trauma. *Prehosp Emerg Care* 2006;10:298-206
- 21- Trunkey D. Trauma the first hour. *Emerg Med* 1984:93-107
- 22- Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma* 2002 Jun;52(6):1141-6
- 23- Morrison CA, Carrick MM, Norman MA et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma* 2011 Mar;70(30):652-63

- 24- Cannon WB, Fraser J, Cowell EM: The preventive treatment of wound shock. JAMA 1918; 70:618–21
- 25- Brown JB, Sperry JL, Fombona A, Billiar TR, Peitzman AB, Guyette FX. Pre-trauma center red blood cell transfusion is associated with improved early outcomes in air medical trauma patients. J Am Coll Surg 2015 May;220(5) :797-808
- 26- Sherren PB, Burns B. Prehospital blood transfusion: 5-year experience of an Australian helicopter emergency medical service. Crit Care 2013, 17(Suppl 2):P295
- 27- Weaver AE, Eshelby S, Norton J, Lockey DJ. The introduction of on-scene blood transfusion in a civilian physician-led pre-hospital trauma service. Sc J Trauma Resusc Emerg Med 2013;21(Suppl 1):S27
- 28- Brown JB, Guyette FX, Neal MN, Claridge JA, Daley BJ, Harbrecht BG, Miller RS, Phelan HA, Adams PW, Early BJ, Peitzman AB, Billiar TR, Sperry JL. Taking the blood bank to the field : the design and rationale of the Prehospital Air Medical Plasma (PAMPer) trial. Prehosp emerg care 2015 Jul-Sep;19(3):343-50
- 29- Moore EE. Thomas G Orr Memorial lecture: staged laparotomy for the hypothermia, acidosis and coagulopathy syndrome. Am J Surg 1996 Nov;172(5):405-10
- 30- Johnston TD, Chen Y, Reed RL 2nd. Functional equivalence of hypothermia to specific clotting factors deficiency. J Trauma 1994 Sep;37(3):413-7
- 31- Rohrer MJ, Natala AM. Effect of hypothermia on the coagulation cascade. Crit Care 1992 Oct;20(10):1402-5
- 32- Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. Ann Surg 1987 Feb;205(2):175-81
- 33- Etulain J, Negretto S, Carestia A, Pozner RG, Romaniuk MA, D'Atri LP, Klement GL, Schattner M. Acidosis downregulates platelet haemostatic function and promotes neutrophil proinflammatory responses mediated by platelets. Thromb Haemost 2012 Jan;107(1):99-110
- 34- Djaldetti M, Fishman P, Bessler H, Chaimoff C. pH induced platelets ultrastructural alterations. A possible mechanism for impaired platelet aggregation. Arch Surg 1979 Jun;114(6):707-10
- 35- Cherkas D. Traumatic hemorrhagic shock: advances in fluid management. Emerg Med Pract 2011 Nov;13(11):1-19

- 36- Kozek-Langenecker SA. Fluids and coagulation. *Curr Opin Crit Care* 2015 Aug;21(4):285-91
- 37- Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003 Jun;54(6):1127-30
- 38- Hess JR, Brohi K, Dutton RP, Hauser CJ, Holcomb JB, Kluger Y, Mackway-Jones K, Parr MJ, Rizoli SB, Yukiooka T, Hoyt DB, Bouillon B. The coagulopathy of trauma: a review of mechanism. *J Trauma* 2008 Oct;65(4):748-54
- 39- Cohen MJ, Brohi K, Ganter MT, Manley GT, Mackersie RC, Pittet JF. Early coagulopathy after trauma brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway. *J Trauma* 2007 Dec;63(6):1254-61
- 40- Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Mattay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007 May;245(5):812-8
- 41- Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg* 2000 Mar;135(3):291-5
- 42- Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury* 2007 Dec;38(12):1336-45
- 43- Stokes KY, Granger DN. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction. *J Physiol* 2012 Mar 1;590(5):1023-34
- 44- Gando S. disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost* 2001 Dec;27(6):585-92
- 45- Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, Kubota N, Sugano M, Wada T, Katabami K. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res* 2009 Nov;124(5):608-13
- 46- Hayakawa M, Sawamura A, Gando S, Kubota N, Uegaki S, Shimojima H, Sugano M, Ieko M. Disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma is associated with consumption coagulopathy and excessive fibrinolysis both by plasmin and neutrophil elastase. *Surgery* 2011 Feb;149(2):221-30
- 47- Mulivor AW, Lipowski HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Oct;283(4):H1282-91

- 48- Stein DM, Scalea TM. Capillary leak syndrome in trauma: what is it and what are the consequences ? *Adv Surg* 2012;46:237-53
- 49- Torres LN, Sondeen JL, Ji L, Dubick MA, Torres Filho I. Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after traumatic shock in rats. *J Trauma Acute Care Surg* 2013 Nov;75(5):759-66
- 50- Mulivor AW, Lipowski HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004 May;286(5):H1672-80
- 51- Ostrowski SR, Johansson PI. Endothelial glycocalyx degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg* 2012 Jul;73(1):60-6
- 52- Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, Ostrowski SR. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients. *Ann Surg* 2011 Aug;254(2):194-200
- 53- Ostrowski SR, Haase N, Müller RB, Moller MH, Pott FC, Perner A, Johansson PI. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study. *Crit Care* 2015 Apr;24:19:191
- 54- Bjerkvig CK, Strandenes G, Eliassen HS, Spinella PC, Fosse TK, Cap AP, Ward KR. "Blood failure" time to view blood as an organ: how oxygen debt contributes to blood failure and its implications for remote damage control resuscitation. *Transfusion* 2016 Apr;56 Suppl 2:S182-9
- 55- Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, Benerjee A, Sauaia A. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2014 Dec;77(6):811-7
- 56- Moore HB, Moore EE, Liras IN, Gonzalez E, Harvin JA, Holcomb JB, Sauaia A, Cotton B. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *J Am Coll Surg* 2016 Apr;222(4):347-55
- 57- Meizoso JP, Karcutskie CA, Ray JJ, Namias N, Schulman CI, Proctor KG. Persistent fibrinolysis shutdown is associated with increased mortality in severely injured trauma patients. *J Am Coll Surg* 2017 Apr;224(4):575-582
- 58- Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, Yarovoi S, Higazi M, Abdeen S, Basheer M, Maraga E, Cines DB, Higazi AA. Endogenous plasminogen activator mediate progressive hemorrhage after traumatic brain injury in mice. *Blood* 2015 Apr 16;125(16):2558-67

- 59- Young PP, Cotton BA, Goodnough LT. Massive transfusion protocols for patients with substantial hemorrhage. *Transfus Med Rev* 2011 Oct;25(4):293-303
- 60- Cotton BA, Harvin JA, Kostousov V, Minei KM, Radwan ZA, Schöchl H, Wade CE, Holcomb JB, Matijevic N. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *J Trauma Acute Care Surg* 2012 Aug;73(2):365-70
- 61- Christie SA, Kornblith LZ, Howard BM, Conroy AS, Kunitake RC, Nelson MF, Hendrickson CM, Calfee CS, Callcut RA, Cohen MJ. Characterization of distinct coagulopathic phenotypes in injury: Pathway-specific drivers and implications for individualized treatment. *J Trauma Acute Care Surg* 2017 Jun;82(6):1055-1062
- 62- Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ, Clanton CR, Snider CC, Wellons DD, Dakin PA, Lawson CM, Enderson BL, Kurek SJ. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thromboelastography. *Transl Res* 2009 Jul;154(1):34-9
- 63- Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care devices. *Anesth Analg* 2008 May;106(5):1366-75
- 64- Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, Radwan ZA, Wade CE, Kozar RA, Gill BS, Albarado R, McNutt MK, Khan S, Adams PR, McCarthy JJ, Cotton BA. Admission rapid thromboelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012 Sep;256(3):476-486
- 65- Brazzel C. Thromboelastography-guided transfusion therapy in the trauma patient. *AANA J* 2013 Apr;81(2):127-32
- 66- Schochl H, Nienaber U, Hofer G, Voelckel W, Jambor C, Scharbert G, Kozek-Langenecker S, Solomon C. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care* 2010;14(2):R55
- 67- Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O, Zheley Z, Hyde C. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Feb 16;(2):CD010438
- 68- Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT: A systematic review on the rotational thromboelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016 Oct 3;24(1):114

- 69- O'Dochartaigh D, Douma M. Prehospital ultrasound of the abdomen and thorax changes trauma patient management: A systematic review. *Injury* 2015 Nov;46(11):2093-102
- 70- Stengel D, Rademacher G, Ekkernkamp A, Güthoff C, Mutze S. Emergency ultrasound-based algorithms for diagnosis of blunt abdominal trauma. *Cochrane Rev Syst Database* 2015 Sep 14;(9):CD00446
- 71- Ghafouri HB, Zare M, Bazrafshan A, Modirian E, Farahmand S, Abazarian N. Diagnostic accuracy of emergency-performed focused assessment with sonography for trauma (FAST) in blunt abdominal trauma. *Electron Physician* 2016 Sep 20;9(8):2950-2953
- 72- ATLS subcommittee; American College of Surgeon's Committee on trauma; International ATLS working group. *Advanced Trauma Life Support (ATLS): the ninth edition*. J Trauma Acute Care Surg 2013 May;74(5):1363-6
- 73- Mustchler M, Nienaber U, Brockamp T, Wafaisade A, Wyen H, Peiniger S, Paffrath T, Bouillon B, Maegele M; TraumaRegisterDGU. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolemic shock: does it really reflect clinical reality? *Resuscitation* 2013 Mar;84(3):309-13
- 74- Guly HR, Bouamra O, Spiers M, Dark P, Coats T, Lecky FE; Trauma Audit and Research Network. Vital signs and estimated blood loss in patients with major trauma: testing the validity of the ATLS classification of hypovolemic shock. *Resuscitation* 2011;82(5):556-9
- 75- Pommerening MJ, Goodman MD, Holcomb JB, Wade CE, Fox EE, Del Junco DJ, Brazel KJ, Bulger EM, Cohen MJ, Alarcon LH, Schreiber MA, Myers JG, Phelan HA, Muskat P, Rahbar M, Cotton BA; MPH on behalf of the PROMMTT study group. Clinical gestalt and the prediction of massive transfusion after trauma. *Injury* 2015 May;46(5):807-13
- 76- Mitra B, Cameron PA, Mori A, Maini A, Fitzgerald M, Paul E, Street A. Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation* 2011 Sep;82(9):1208-13
- 77- Tonglet ML. Early prediction of on-going hemorrhage in severe trauma: presentation of the existing scoring systems. *Arch Trauma Res*. 2016 Jun 20;5(4) :e33377
<http://dx.doi.org/10.5339/jemtac.2016.5>
- 78- Olausson A, Thaveenthiran P, Fitzgerald MC, Jennings PA, Hocking J, Mitra B. Prediction of critical haemorrhage following trauma: A narrative review. *Journal of Emergency Medicine, Trauma & Acute Care*. 2016:3.
<http://dx.doi.org/10.5339/jemtac.2016.3>

- 79- Burman S, Cotton BA. Trauma patients at risk for massive transfusion: the role of scoring systems and the impact of early identification on patient outcomes. *Expert Rev Hematol* 2012 Apr;5(2):211-8
- 80- TraumaRegister DGU. 20 years TraumaRegister DGU®: development, aims and structure. *Injury* 2014; 45 Suppl 3: S6-S13
- 81- Brilej D, Stropnik D, Lefering R, Komadina R. Algorithm for activation of coagulation support treatment in multiple injured patients—cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2017 Aug;43(4):423-430
- 82- Walcher F, Weinlich M, Conrad G, Schweigkofler U, Breitzkreutz R, Kirschning T, Marzi I. Prehospital ultrasound imaging improves management of blunt abdominal trauma. *Br J Surg* 2006 Feb;93(2):238-42
- 83- Mullen M, Cerri G, Murray R, Talbot A, Sanseverino A, McCahill P, Mangolds V, Volturo J, Darling C, Restuccia M. Use of point-of-care lactate in the prehospital aeromedical environment. *Prehosp Disaster Med* 2014 Apr;29(2):200-3
- 84- Mandrekar JN. Simple statistical measures for diagnostic accuracy assessment. *J Thorac Oncol* 2010 Jun;5(6):763-4
- 85- Sharma MR, Stadler WM, Ratain MJ. Randomized phase II trials: a long-term investment with promising returns. *J Natl Cancer Inst* 2011 Jul 20;103(14):1093-100
- 86- Taylor JM, Braun TM, Li Z. Comparing an experimental agent to a standard agent: relative merits of a one-arm or randomized two-arm Phase II design. *Clin Trials* 2006;3(4):335-48
- 87- Edgell T, Martin-Roussety G, Barker G, Autelitano DJ, Allen D, Grant P, Rice CE. Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010 Jul;136(7):1079-88

Annexe 1 : Présentation des différents scores et algorithmes décrits dans la littérature

Le score ABC

Le score Assessment of Blood Consumption (ABC) a été initialement décrit et évalué dans une étude rétrospective de 596 patients menée en 2009 (88). L'ABC comporte quatre paramètres : traumatisme pénétrant (1 point) ; échographie thoraco-abdominale (FAST) positive (1 point) ; pression artérielle systolique d'admission inférieure ou égale à 90 mmHg (1 point) ; fréquence cardiaque d'admission supérieure ou égale à 120 battements par minute (1 point). Le score va de 0 à 4 et un ABC supérieur ou égal à 2 a démontré une sensibilité de 75 % et une spécificité de 86% pour prédire une transfusion massive. Une seconde validation, à nouveau rétrospective, multicentrique cette fois, fût ensuite menée en 2010, incluant 1604 patients. L'ABC se révèle une nouvelle fois fiable avec, selon les centres, une sensibilité allant de 75 à 90 % et une spécificité allant de 67 à 88 % (89).

Objectifs : Prédire la transfusion massive.

Forces : Simple et rapide à calculer, n'inclut pas de données de laboratoire

Faiblesses : Evalué dans un contexte où l'incidence des traumatismes pénétrants est élevée, nécessite une échographie (évaluée en intra-hospitalier), évalué sur une population jeune.

L'Emergency Room Transfusion Score (ETS)

Une première validation de l'ETS fût menée au sein d'une étude rétrospective des patients polytraumatisés admis, sur une période de quatre années, au sein d'un trauma center allemand (90). L'ETS regroupe six variables : 1, la pression artérielle systolique ($<$ ou $>$ 90 mmHg) ; 2, l'identification échographique d'un hémothorax ou d'un hémopéritoine ; 3, l'existence d'une fracture instable du pelvis ; 4, l'âge du patient (20 – 60 ou $>$ 60) ; 5, une admission depuis le lieu de l'accident (admission primaire) ; 6, le mécanisme lésionnel (accident de la circulation, chute d'une hauteur de plus de 6 mètres). Le score va de 0 à 9,5 points. Avec une excellente VPN (99,7%), un ETS inférieur à 3 indique un faible risque de transfusion massive. La VPP de cette valeur seuil est, par contre, faible, de 22,2 % (91).

Objectifs : Prédire la transfusion massive.

Forces : N'inclut pas de données de laboratoire

Faiblesses : faible VPP

Le Trauma-Associated Severe Hemorrhage (TASH)

Le TASH fût créé par réalisation d'une analyse par régression logistique univariée et multivariée des données cliniques et biologiques disponibles au sein du registre allemand des polytraumatisés (Trauma DGU®) à la recherche des variables prédictives de transfusion massive (92). Sept variables indépendantes furent ainsi identifiées et assemblées pour construire le score : 1, la pression artérielle systolique ; 2, l'hémoglobine ; 3, la présence d'un hémopéritoine ; 4, la présence d'une fracture du pelvis ou des os longs ; 5, la fréquence cardiaque ; 6, l'excès de base ; 7, le sexe. Le TASH va de 0 à 28 points. La probabilité pour une transfusion massive augmente à mesure que la valeur du TASH augmente. Un TASH ≥ 16 suggère une probabilité de transfusion massive supérieure à 50 %. Depuis sa création en 2006, le TASH a été réévalué dans plusieurs études rétrospectives et prospectives (93,94) et est utilisé en pratique clinique quotidiennement au sein des trauma centers allemands.

Objectifs : Prédire la transfusion massive.

Forces : Très grandes VPP et VPN, a fait l'objet de plusieurs réévaluations, y compris sur la vitesse avec laquelle il est calculable en pratique clinique, rapidement calculable après l'admission du patient

Faiblesses : Inclut des données de laboratoire

Le Prince of Wales Hospital/Rainer score

Le score PWH/Rainer fût développé sur base d'une étude rétrospective de 1891 polytraumatisés admis au sein du PWH (95). Les 7 variables suivantes furent identifiées : 1, fréquence cardiaque ≥ 120 battements par minute (1 point) ; 2, pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg (3 points) ; 3, GCS ≤ 8 (1 point) ; 4, fracture pelvienne instable (1 point) ; 5, scanner ou échographie positifs pour un hémopéritoine (2 points) ; 6, déficit de base > 5 mmol/L (1 point) ; 7, hémoglobine ≤ 7 g/dL (10 points) ou hémoglobine entre 7.1 et 10.0 g/dL (1 point). Le PWH va de 0 à 10 points. Avec une sensibilité de 31,5 % et une spécificité de 99,7 %, un PWH > 6 suggère une indication de transfusion massive.

Objectifs : Prédire la transfusion massive.

Forces : Evaluée sur une cohorte importante

Faiblesses : Inclut des données de laboratoire et de scanner, une hémoglobine ≤ 7 g/dL donne automatiquement lieu au maximum de points attribuables.

Le Traumatic Bleeding Severity Score (TBSS)

Cinq variables prédictives de TM furent identifiées par une étude rétrospective de 119 polytraumatisés et organisées comme tel : 1, âge ; 2, pression artérielle systolique ; 3, résultats d'échographie (avec 1 point attribué pour chaque zone du FAST positive) ; 4, sévérité de la

lésion pelvienne : 5, lactatémie. Le TBSS est la somme des différents points attribuables et va de 0 à 57 points au total. La valeur prédictive du TBSS pour la TM a ensuite été évaluée sur une cohorte de 113 patients (96). Un TBSS ≥ 15 y obtient une sensibilité de 97,4 % et une spécificité de 96,2%.

Objectifs : Prédire la transfusion massive.

Forces : Bonnes VPP et VPN

Faiblesses : Validé sur une cohorte limitée, inclut des données de laboratoire, complexe à calculer (nécessite l'emploi d'une application informatique).

Le score Vandromme

Un total de 6639 patients furent inclus dans une analyse rétrospective au sein d'un trauma center américain (97). Les variables sélectionnées incluent la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la lactatémie, l'hémoglobine et l'INR. De 0 à 5, le score est prédictif d'une transfusion massive au-delà du seuil de 3.

Objectifs : Prédire la transfusion massive.

Forces : Simplicité, testé sur plus de 6000 patients.

Faiblesses : Sensibilité faible (53%)

Le score de Larson

Évalué dans le contexte de la traumatologie de guerre, le score de Larson assemble les quatre variables suivantes : 1, pression artérielle systolique à l'admission ; 2, fréquence cardiaque ; 3, hémoglobine ; 4, déficit de base (98). Dans l'étude, les patients présentant deux des quatre points (quels qu'ils soient), avaient une probabilité de 54 % de nécessiter une transfusion massive, avec une sensibilité du test de 69%.

Objectifs : Prédire la transfusion massive.

Forces : Simplicité

Faiblesses : Uniquement validé pour des blessés de guerre.

Le score de McLaughlin

Quatre variables indépendante furent identifiées par une étude rétrospective de 302 blessés de guerre admis dans un hôpital militaire (99). La fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, le pH et l'hématocrite sont inclus au sein d'une équation complexe: $\log\left(\frac{p}{1-p}\right)=$

$1.576 + (0.825 \times \text{PAS}) + (0.826 \times \text{FC}) + (1.044 \times \text{Hct}) + (0.462 \times \text{pH})$. L'équation fût ensuite testée sur un échantillon de 396 patients, démontrant une VPP de 66 % et une VPN de 72%.

Objectifs : Prédire la transfusion massive.

Forces : Intègre quatre variables uniquement.

Faiblesses : Uniquement validés pour des blessés de guerre, équation complexe, incidence de T transfusion massive de 11% pour les patients n'ayant aucune des quatre variables positives.

Le score de Schreiber

Le score de Schreiber fût conçu au moyen d'une analyse rétrospective comparant des blessés de guerre ayant nécessité ou non une transfusion massive (100). 8 variables indépendantes furent initialement soumises à une analyse univariée et trois d'entre elles se révélèrent prédictives de la transfusion massive : 1, hémoglobine ≤ 11 ; 2, INR > 1.5 ; 3, traumatisme pénétrant. Des trois variables, l'hémoglobine (≤ 11) se révéla la plus prédictive, avec un odd ratio de 7.

Objectifs : Prédire la transfusion massive.

Forces : Simplicité.

Faiblesses : Simplicité et donc spécificité mauvaise, uniquement validé pour des blessés de guerre.

Le Massive Transfusion Score (MTS)

L'intégralité de la cohorte de l'étude PROMMTT fût exploitée pour extraire huit variables fréquemment retrouvées initialement dans deux autres scores (le score ABC et le Cincinnati Individual Transfusion Trigger (CITT) déjà existants et utilisés au sein des centres participants de l'étude (101). Sont ainsi regroupées dans un nouveau score : 1, INR > 1.5 ; 2, PAS < 90 mmHg ; 3, Hb < 11 g/dL ; 4, déficit de base ≥ 6 ; 5, FAST positif ; 6, FC ≥ 120 battements par minute ; 7, traumatisme pénétrant ; 8, température < 35.5 °C. La probabilité pour une transfusion massive augmente avec le nombre de variable retrouvée avec une VPN élevée (95%) pour un MTS < 2 .

Objectifs : Prédire la transfusion massive à 6 heures et à 24 heures.

Forces : Basé sur les variables les plus fréquemment retrouvées au sein d'autres scores, cohorte multicentrique (trauma centers américains)

Faiblesses : Inclut des données de laboratoire, faible spécificité (41%).

Le score de Baker

Le score de Baker intègre 4 données qui furent identifiées comme des variables prédictives de la transfusion massive lors d'une étude rétrospective de 654 patients admis au sein d'un trauma center de Californie (102). Les 4 variables sont : PAS < 90 mmHg ; GCS < 9 ; FC > 120 battements par minute ; cinétique de l'accident à haut risque. La probabilité pour une transfusion massive augmente avec le nombre de variable, les patients présentant les quatre variables positives à l'admission ont une probabilité de transfusion massive de 100%, elle est de 68% pour ceux présentant 3 variables, de 42 % pour deux variables positives, de 12 % pour une variable positive et de seulement 2 % lorsqu'aucune des 4 variables n'est positive.

Objectifs : Prédire l'absence d'indication de transfusion aux urgences et dans les premières 24 heures.

Forces : simple d'utilisation, variables cliniques

Faiblesses : Conçu pour identifier les patients n'ayant pas besoin de transfusion.

Le score de Blackmore

Spécifiquement dédié au cas particulier des traumatismes pelviens, il se veut prédictif de la probabilité de transfusion massive dans cette situation particulière. Il inclut les variables suivantes : hémocrite d'admission inférieure à 30 %, FC > 130 battements par minute, mise en évidence d'une fracture déplacée du cadre obturateur, mise en évidence d'un diastasis de la symphyse pubienne. Selon le nombre de variables positives, la probabilité de transfusion massive varie de 1.6 % à 66 % (103).

Objectifs : Prédire la transfusion massive en cas de traumatisme pelvien.

Forces : Rapide à calculer.

Faiblesses : nécessite les résultats d'une radiographie, spécifique aux traumatismes pelviens.

Le score ABCD

Le score ABCD associe les notions d'Acidose (Excès de Base ≤ 8), de pertes sanguins (Blood loss) définie comme la démonstration d'un hémopéritoine de plus d'un litre et demi), d'hypothermie (Cold) (température corporelle < 35 °Celsius) et de lésions (Damage) (New ISS > 35). Ce score colombien, développé dans le contexte spécifique des plaies abdominales par armes à feu se révèle prédictif de l'indication de DCR (104).

Objectifs : Prédire l'indication de DCR chez les patients victimes de traumatismes abdominaux par arme à feu

Forces : Fiable (aire sous la courbe Receiver Operating Characteristic (ROC) de 0.87 dans l'étude)

Faiblesses : Complexe (nécessité de calculer le new ISS), nécessité la quantification d'un hémopéritoine, spécifique des plaies abdominales par arme à feu.

Le Coagulopathy of Severe Trauma (COAST)

L'équipe australienne de Melbourne mène en 2011 une analyse rétrospective au sein du registre local (Alfred Trauma registry) à la recherche des variables prédictives de coagulopathie (76). Ces variables sont alors intégrées au sein d'un score, nommée de Coagulopathy of Severe Trauma (COAST). Elles comprennent : la notion d'incarcération, la température corporelle pré hospitalière, la PAS pré hospitalière, la suspicion de lésion abdominale ou pelvienne et enfin la notion d'une décompression à l'aiguille d'un éventuel pneumothorax. Le COAST est alors évalué de manière prospective au sein d'un cohorte de 1225 patients polytraumatisés du même registre afin de déterminer s'il est bien prédictif de l'identification, à la biologie d'admission, d'une coagulopathie (définie dans l'étude comme un INR > 1.5 à l'admission).

Avec une spécificité de 96.4%, une sensibilité de 60.0% et une aire sous la courbe ROC de 0.83, le COAST (avec un seuil à 3) est prédictif de la coagulopathie.

Objectifs : Prédire la coagulopathie induite par le traumatisme

Forces : Paramètres disponibles dès le pré hospitalier

Faiblesses : Evalué pour prédire la coagulopathie, non les mesures thérapeutiques éventuelles.

Les algorithmes ou applications informatiques

Une série d'algorithmes complexes ou d'applications informatiques ont été également proposés par Wade (106), Moore (107), Mackenzie (108), Mina (109), Cancio (110), Chen (111) ou Liu (112). La nécessité d'utilisation une application informatique et un calcul parfois complexe en limite actuellement l'usage en pratique clinique. La présence de plus en plus importante des outils informatiques dans la pratique médicale permet cependant d'imaginer un recours plus fréquent à ce type d'outil dans les prochaines années (133).

Références liées à l'annexe 1 :

- 88- Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA. Early prediction of massive transfusion in trauma: as simple as ABC (Assessment of Blood Consumption) ? J Trauma 2009 feb;66(2):346-52
- 89- Cotton BA, Dossett LA, Haut ER, Shafi S, Nunez TC, Au BK, Zaydfudim V, Johnston M, Arbogast P, Young PP. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. J Trauma 2010 Jul;69 Suppl 1:S33-9
- 90- Ruchholtz S, Pehle B, Lewan U, Lefering R, Müller N, Oberbeck R, Waydhas C. The emergency room transfusion score (ETS): Prediction of blood transfusion requirement in initial resuscitation after severe trauma. Transfus Med. 2006;16(1):49–56.
- 91- Kuhne CA, Zettl RP, Fischbacher M, Lefering R, Ruchholtz S. Emergency Transfusion Score (ETS): a useful instrument for prediction of blood transfusion requirement in severely injured patients. World J Surg. 2008;32(6):1183–8.
- 92- Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, Neugebauer EA, Wappler F, Bouillon B, Rixen D; PolytraumaStudy Group of the German trauma society. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. J Trauma. 2006;60(6):1228–36.
- 93- Maegele M, Lefering R, Wafaisade A, Theodorou P, Wutzler S, Fischer P, Bouillon B, Paffrath T; Trauma Registry of Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (TR-DGU). Revalidation and update of the TASH-score: a scoring system to predict the probability for massive transfusion as a surrogate for life-threatening haemorrhage after severe injury. Vox Sang 2011 Feb;100(2):231-8
- 94- Brockamp T, Nienaber U, Mustchler M, Wafaisade A, Peiniger S, Lefering R, Bouillon B, Maegele M; TraumaRegister DGU. Predicting on-going haemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems and algorithms on the TraumaRegister DGU. Crit Care 2012 Jul 20;16(4):R129
- 95- Rainer TH, Ho AM, Yeung JH, Cheung NK, Wong RS, Tang N, et al. Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion. Resuscitation. 2011;82(6):724–9.
- 96- Ogura T, Nakamura Y, Nakano M, Izawa Y, Nakamura M, Fujizuka K, et al. Predicting the need for massive transfusion in trauma patients: the Traumatic Bleeding Severity Score. J Trauma Acute Care Surg. 2014;76(4):1243-50

- 97- Vandromme MJ, Griffin RL, McGwin GJ, Weinberg JA, Rue L3, Kerby JD. Prospective identification of patients at risk for massive transfusion: an imprecise endeavor. *Am Surg.* 2011;77(2):155–61.
- 98- Larson CR, White CE, Spinella PC, Jones JA, Holcomb JB, Blackbourne LH, et al. Association of shock, coagulopathy, and initial vital signs with massive transfusion in combat casualties. *J Trauma.* 2010;69 Suppl 1:S26-32
- 99- McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J, Perkins JG, Cox ED, Wade CE, et al. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. *J Trauma* 2008;64(2 Suppl):S57:63
- 100- Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade C, Holcomb JB. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. *J Am Coll Surg.* 2007;205(4):541–5.
- 101- Callcut RA, Cotton BA, Muskat P, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, et al. Defining when to initiate massive transfusion: a validation study of individual massive transfusion triggers in PROMMTT patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(1):59-65.
- 102- Baker JB, Korn CS, Robinson K, Chan L, Henderson SO. Type and crossmatch of the trauma patient. *J Trauma* 2001 May;50(5):878-81
- 103- Blackmore CC, Cummings P, Jurkovich GJ, Linnau KF, Hoffer EK, Rivara FP. Predicting major hemorrhage in patients with pelvic fracture. *J Trauma* 2006 Aug;61(2):346-52
- 104- Ordonez CA, Badiel M, Pino LF, Salamea JC, Loaiza JH, Parra MW, Puyana JC. Damage control resuscitation: early decision strategies in abdominal gunshot wounds using an easy “ABCD” mnemonic. *J Trauma Acute Care Surg* 2012 Nov;73(5):1074-8
- 105- Mitra B, Cameron PA, Mori A, Maini A, Fitzgerald M, Paul E, Street A. Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation* 2011 Sep;82(9):1208-13
- 106- Wade CE, del Junco DJ, Holcomb JB, Trauma Outcomes Group, Holcomb JB, Wade CE, Brasel KJ, Vercruysse G, MacLeod J, Dutton RP, Hess JR, Duchesne JC, McSwain N, Muskat P, Johannigman J, Cryer HM, Tillou A, Cohen MJ, Pittet JF, Knudson P, De Moya MA, Schreiber MA, Tieu B, Brundage S, Napolitano LM, Brunsvold M, Sihler KC, Beilman G, Peitzman AB, Zenait MS, Sperry J, Alarcon L, Croce MA, Minei JP, Kozar R, Gonzalez EA, Stewart RM, Cohn SM, Mickalek JE, Bulger EM, Cotton BA, Nunez TC, Ivatury R, Meredith JW, Miller P, Pomper GJ, Marin B. Variations between level I trauma centers in 24-hour mortality in severely injured patients requiring a massive transfusion. *J Trauma.* 2011;71(2 Suppl 3):S389–S393.

- 107- Moore F, McKinley B, Moore E, Nathens A, Rhee P, Puyana J, Beilman G, Cohn S. Need for massive transfusion can be predicted early after trauma center arrival. 37th Annual Scientific Meeting of the Western Trauma Association Colorado, 2007.
- 108- Mackenzie CF, Wang Y, Hu PF, Chen SY, Chen HH, Hagegeorge G, Stansbury LG, Shackelford S, ONPOINT Study Group. Automated prediction of early blood transfusion and mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(6):1379–1385.
- 109- Mina MJ, Winkler AM, Dente CJ. Let technology do the work: Improving prediction of massive transfusion with the aid of a smartphone application. *J Trauma* 2013;75(4):669–675.
- 110- Cancio LC, Wade CE, West SA, Holcomb JB. Prediction of mortality and of the need for massive transfusion in casualties arriving at combat support hospitals in Iraq. *J Trauma.* 2008;64(2):S51–S55
- 111- Chen L, Reisner AT, McKenna TM, Gribok A, Reifman J. Diagnosis of hemorrhage in a prehospital trauma population using linear and nonlinear multiparameter analysis of vital signs. *Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS.* France. 2007;2748–2751.
- 112- Liu J, Khitrov MY, Gates JD, Odom SR, Havens JM, de Moya MA, Wilkins K, Wedel SK, Kittell EO, Reifman J, Reisner AT. Automated analysis of vital signs to identify patients with substantial bleeding before hospital arrival: A feasibility study. *Shock.* 2015;43(5):429–436.
- 113- Mitra B, Mathew J, Gupta A, Cameron P, O'Reilly G, Soni KD, Kaushik G, Howard T, Fahey M, Stephenson M, Kumar V, Vyas S, Dharap S, Patel P, Thakor A, Sharma N, Walker T, Misra MC, Gruen R, Fitzgerald M; Australia-India Trauma System Collaboration. Protocol for a prospective observational study to improve prehospital notification of injured patients presenting to trauma centers in India. *BMJ Open* 2017 Jul 17;7(7):e014073

Annexe 2 : Publications

MISE EN PLACE D'UN PROTOCOLE DE TRANSFUSION MASSIVE DANS UN SERVICE D'URGENCES

M. TONGLET (1, 3), J-M. MINON (2, 3), F. DAMAS (4), M. CLANET (5), M. VERGNION (1)

RÉSUMÉ : Nous présentons ici le protocole de transfusion massive créé et mis en place en 2013 au sein du Centre Hospitalier Régional de la Citadelle à Liège. Ce document a pour but d'optimiser la réponse transfusionnelle de notre institution face aux rares situations d'hémorragies massives mettant en péril la survie du patient.

MOTS-CLÉS : *Transfusion massive - Choc hémorragique - Protocole thérapeutique - Dérivés sanguins - Hémostase*

IMPLEMENTATION OF A MASSIVE TRANSFUSION PROTOCOL IN AN EMERGENCY DEPARTMENT

SUMMARY : We present here the massive transfusion protocol implemented in our institution in 2013. It will improve our management of critical massive bleeding, a situation which is rare in our hospital, but carries a high mortality risk.

KEYWORDS : *Massive transfusion - Haemorrhagic shock - Protocol - Blood products - Hemostasis*

INTRODUCTION

Les hémorragies graves sont des urgences occasionnellement rencontrées dans nos hôpitaux : elles représentent souvent une gageure pour les cliniciens.

La transfusion massive n'a pas de définition consensuelle. Elle est souvent décrite comme le recours à plus de 10 unités de concentré de globules rouges (CGR) sur les premières 24 heures (1). Elle fait partie intégrante de la réanimation des patients présentant une hémorragie massive participant à une réanimation hémostatique agressive souvent nommée «Damage Control Resuscitation» (DCR) (2, 3). Ce concept associe une hémostase rapide (chirurgicale ou radiologique) et une réanimation transfusionnelle agressive et précoce (2).

Identifier les patients présentant une hémorragie massive constitue un défi. Définir cette situation *a posteriori* par son traitement est paradoxal. La définir par sa physiopathologie reviendrait à l'identifier comme une situation où l'hémorragie est active, à débit élevé, et s'associe à une coagulopathie aiguë, en particulier en cas de traumatisme. Comprendre cette coagulopathie et son importance permet de comprendre les concepts régissant la transfusion massive et, plus largement, la réanimation hémostatique.

Nous aborderons ici quelques notions qui permettent de comprendre l'intérêt et le rôle d'un protocole de transfusion massive, comme partie intégrante du traitement des hémorragies graves.

EVALUATION DE L'ÉTAT CLINIQUE

Reconnaître un patient souffrant d'une hémorragie massive n'est pas une chose évidente. Cela doit, de plus, être rapidement fait, au risque de retarder le traitement dont les chances de succès sont, en partie, liées à la précocité de sa mise en route (2, 3).

Que ce soit à l'aide de scores prédictifs cliniques ou d'analyses biologiques, l'objectif est d'identifier au plus vite le patient souffrant d'une hémorragie et d'une coagulopathie associées.

Le score TASH (Trauma Associated Severe Hemorrhage) et le score ABC (Assessment of Blood Consumption) tentent de prédire la nécessité d'une transfusion massive (4, 5). D'autres scores existent. Aucun, en ce compris le TASH et l'ABC, n'a fait l'objet d'étude prospective.

Les analyses biologiques tentent d'identifier les signes d'hypoperfusion et de coagulopathie. Le saignement actif conduit, en effet, à un état de choc hypovolémique et à une perte relative du transporteur d'oxygène qu'est l'hémoglobine. Il mène donc à une hypoperfusion et à une hypoxie tissulaire. Identifier cette hypoxie tissulaire par dosage de la lactatémie et de l'excès de base permet d'attester de l'importance du saignement et de la gravité de la situation (2).

Cette hypoperfusion va être l'un des nombreux déterminants de la coagulopathie aiguë (6). Depuis 2003, est décrit le développement

(1) Service des Urgences, CHR Citadelle, Liège.

(2) Chef de Service, Service de Biologie clinique et Clinique de Thrombose-Hémostase, CHR Citadelle, Liège.

(3) Comité de Transfusion, CHR Citadelle, Liège.

(4) Service des Soins Intensifs, CHR Citadelle, Liège.

(5) Service d'Anesthésie, CHR Citadelle, Liège.

d'une coagulopathie endogène, dans les suites immédiates d'un traumatisme grave. Celle-ci n'est pas uniquement liée à l'hémodilution ou à l'hypothermie, qui peuvent contribuer au développement d'une coagulopathie (6, 7), mais elle peut apparaître dans les instants suivant le traumatisme avec une activation systémique des voies fibrinolytiques et anticoagulantes (8). Cette coagulopathie aggrave lourdement le pronostic (9). Une hypofibrinogénémie peut apparaître précocement et constitue aussi un facteur péjoratif (10).

Une évaluation biologique de la coagulopathie peut être réalisée par les techniques de thromboélastométrie qui évaluent de manière dynamique et fonctionnelle la formation du caillot en termes de vitesse de formation, consistance ou délai de fibrinolyse (11). La capacité de ces techniques à prédire la nécessité d'une stratégie transfusionnelle et à la guider sont de plus en plus étudiées (11,12). Leur place est encore imparfaitement définie, mais leur capacité à offrir rapidement des résultats pouvant orienter le traitement est certainement intéressante (fig. 1).

PRISE EN CHARGE

Ayant reconnu une situation justifiant l'insaturation en urgence d'une réanimation hémodynamique agressive, ce traitement spécifique doit être démarré en intégrant les concepts physiopathologiques évoqués plus haut.

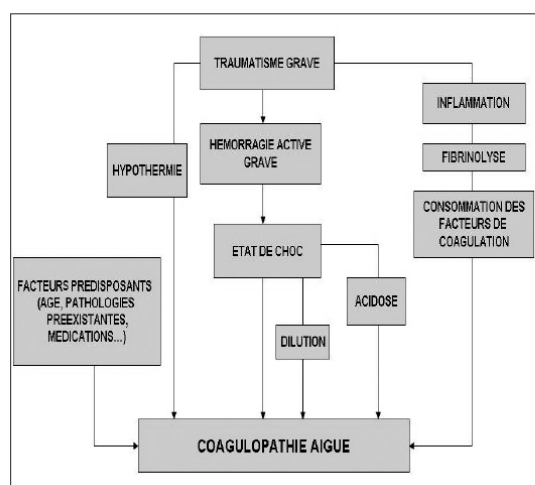


Figure 1. Mécanismes de la coagulopathie du traumatisé.

RAPIDITÉ D'ACTION

On réduira au maximum le temps pour obtenir l'arrêt du saignement en accélérant chaque étape de la prise en charge : période pré-hospitalière, contact avec le chirurgien, organisation du bloc opératoire ...

LUTTE CONTRE L'HYPOTHERMIE

On luttera activement contre l'hypothermie au moyen de manœuvres mécaniques de réchauffement externe et par l'utilisation d'un perfuseur-réchauffeur, en particulier pour les CGR qui parviennent du laboratoire à 4 degrés Celsius.

REMPLISSAGE VOLÉMIQUE

On limitera l'usage du remplissage vasculaire par cristalloïdes et colloïdes. Ceux-ci contribuent au développement de la coagulopathie par effet de dilution, mais aussi par effet négatif sur la coagulation, en particulier pour les colloïdes qui sont responsables d'une altération du facteur de von Willebrand et dont il est démontré qu'ils altèrent la coagulation *in vitro* (13).

De nombreux auteurs proposent de tolérer un certain degré d'hypotension afin de limiter le débit de saignement. Cette stratégie, visant une pression artérielle systolique restant inférieure à 90 mmHg, peut être appliquée avec une bonne tolérance sur le plan viscéral, en dehors des situations de traumatisme crânien (2).

TRANSFUSION DE CONCENTRÉS ÉRYTHROCYTAIRES

La transfusion de produits dérivés sanguins (CGR, plasma frais congelé -PFC- et concentrés plaquettaires- CP) fera partie intégrante du traitement. Il est recommandé qu'elle débute au plus tôt (14) et diverses études monocentriques ont démontré des délais d'initiation de la transfusion diminués par l'existence d'un protocole de transfusion massive dans l'hôpital (15).

L'anémie contribue, par elle-même, à la coagulopathie, car les globules rouges participent à la margination des plaquettes à la périphérie des vaisseaux sanguins, là où elles sont nécessaires en cas de brèche (16).

CHOIX DES CGR À TRANSFUSER

En première intention, sur base des règles de compatibilité érythrocytaire ABO, des CGR O seront transfusés. Deux à quatre unités seront données selon les disponibilités du dépôt d'urgence. Ce temps sera mis à profit

pour déterminer aussitôt le groupe sanguin du patient ou consulter, le cas échéant, son dossier immuno-hématologique. La transfusion sera alors poursuivie en isogroupe ABO, permettant d'épargner le précieux sang O.

Concernant le choix de l'antigène D (RhD), des CGR D négatif doivent toujours être transfusés chez une patiente RhD négatif en âge de procréer pour ne pas compromettre son avenir obstétrical, mais aussi chez les patients RhD négatif de moins de 18 ans ou avec hémoglobinopathie, pour ne pas induire une perte de chance en cas de transfusion ultérieure. Rentre bien entendu dans ces indications le patient allo-immunisé anti-D. L'élargissement de la compatibilité au phénotype Rh/kell dans ces indications dépendra de la disponibilité des produits adéquats dans les banques de sang locales (17).

TRANSFUSION DE PLASMA FRAIS CONGELÉ (PFC)

Il persiste toujours une controverse concernant le PFC : le meilleur moment pour en instaurer la transfusion, la quantité nécessaire, les risques encourus en termes d'infections, de défaillance organique, de Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) ... A l'exception de cette dernière, ces complications peuvent être la conséquence d'une quantité trop faible et d'une administration trop tardive de PFC transfusé (18, 19) ou la conséquence d'une trop grande quantité de PFC (20, 21).

TRANSFUSION DE PLAQUETTES

Chez le traumatisé, la thrombopénie est souvent un signe de gravité et s'accompagne volontiers d'une thrombopathie liée, entre autres, à l'acidose et à l'hypothermie. Les recommandations européennes de prise en charge du patient polytraumatisé proposent de maintenir un taux de plaquettes supérieur à 50×10^9 et à 100×10^9 en cas de traumatisme crânien (22).

RAPPORT CGR/PFC/CP

De nombreuses études s'intéressent à cette question. Certaines d'entre elles sont issues de la pratique militaire (23, 24). Elles présentent des survies meilleures chez les patients transfusés avec des ratios PFC/ CGR les plus proches de 1/1 en cas d'hémorragie massive. Plusieurs études du monde civil démontrent la même tendance (18, 19, 25, 26). Duchesne et coll. rapportent une meilleure survie pour les patients ayant bénéficié d'une stratégie transfusionnelle de type 1/1, en comparaison au groupe pour

lequel une stratégie moins généreuse en PFC et CP a été appliquée (73,6% contre 54,8% de survie à 30 jours $p < 0,009$) (27). Toutefois, il faut insister, d'une part, sur le fait que cela ne concerne exclusivement que les patients souffrant d'une hémorragie majeure et que le pronostic est aggravé en cas de saignement mineur (21, 28). D'autre part, la grande majorité de ces études s'intéresse aux traumatisés et peu de données existent pour d'autres contextes hémorragiques, chez des patients plus âgés, porteurs de comorbidités, ... Enfin, le niveau d'évidence de ces études reste limité, aucune n'étant prospective.

INTÉRÊT D'UN PROTOCOLE DE TRANSFUSION MASSIVE

La création par Cotton et coll. (3) d'un protocole de transfusion massive au sein d'un service qui pratiquait déjà régulièrement la transfusion agressive, a permis d'améliorer le pronostic des patients ciblés par le protocole (survie à 30 jours de 56,8% contre 37,6%, $p < 0,001$) et de diminuer le taux de complications auxquelles ils furent soumis. Il en est de même dans deux autres études monocentriques avec une mortalité à 30 jours diminuée de 45% à 19% et de 27% à 17% (15, 30).

TRAITEMENTS ADJUVANTS

Est également intégré au protocole le recours à des agents hémostatiques qui peuvent jouer un rôle thérapeutique et contribuer à limiter l'utilisation des dérivés sanguins dont on connaît les effets négatifs potentiels (20, 21) et le caractère précieux.

Récupération de sang autologue

Les systèmes de récupération du sang pour transfusion autologue ont été développés afin de réduire la consommation des CGR en chirurgie. Ils comportent un dispositif comportant un lavage-concentration qui permet d'obtenir un produit sanguin constitué quasi exclusivement de globules rouges en solution salée avec un hémocrite de 50 à 60% (31). Il existe un certain degré d'hémolyse, des risques infectieux (32) et un risque potentiel de coagulation intravasculaire disséminée (33). Ces techniques sont utilisées en traumatologie et peuvent être envisagées face à un hémopéritoine ou un hémothorax (34, 35). Une autotransfusion de sang total, non lavé, drainé dans une cavité pleurale est également une option possible, à réserver aux situations d'urgence extrême vu les risques potentiels (36).

Antifibrinolytiques

L'étude CRASH-2 démontre une baisse de mortalité de 16% à 14,5% lorsque l'on administre un gramme d'acide tranexamique au départ de la prise en charge (avant la 3^{ème} heure), suivi d'un second gramme dans les 8 heures, sans augmentation associée des événements thrombotiques (37).

Desmopressine

La desmopressine (DDAVP) est utilisée pour améliorer l'agrégabilité plaquettaire chez les patients souffrant d'hémophilie A et de maladie de von Willebrand (38). Son utilisation a été étudiée dans d'autres situations où la fonction plaquettaire est compromise (patient sous anti-agrégant, circulation extracorporelle) (39).

Autres facteurs de coagulation

Le fibrinogène, dont la diminution précoce en cas de traumatisme ou de défibrination du post-partum a été étudiée (10, 40), pourrait également être un agent hémostatique intéressant (41). Les données de la littérature sont toutefois encore insuffisantes pour en proposer un usage systématique. La présence d'une hypofibrinogénémie (dont le seuil à fixer n'est pas formellement défini) (10) pourrait être une indication.

Le facteur VII activé recombinant est utilisé dans les hémorragies sévères chez les patients hémophiles A ou B porteurs d'inhibiteurs (42), mais son intérêt dans les hémorragies massives sans hémophilie a été infirmé dans l'étude CONTROL qui a démontré une mortalité inchangée et un plus grand taux de complications thromboemboliques (43).

L'utilisation de concentrés de facteurs de coagulation II, VII, IX, X (PPSB) est recommandée dans le cadre d'une hémorragie survenant chez un patient sous traitement anticoagulant oral par antivitamine K ou par anticoagulant de nouvelle génération (en l'absence et l'attente d'une autre possibilité thérapeutique pour ces derniers et sans preuve scientifique) (44). Leur utilisation en dehors de ce contexte ne s'appuie que sur des preuves insuffisantes (45).

Contrôle de la calcémie

Une attention particulière doit être accordée à la calcémie qui peut baisser très tôt lors de la prise en charge d'une hémorragie grave (46). L'hypocalcémie peut être aggravée par la dilution et par l'apport du citrate contenu dans les poches des dérivés sanguins. Outre ses effets

délétères sur le plan myocardique, elle altère la coagulation.

LIMITATIONS ET RISQUES LIÉS À L'UTILISATION D'UN PROTOCOLE DE TRANSFUSION MASSIVE

La mise en place d'un protocole de transfusion massive doit prendre en compte les potentiels inconvénients, risques et effets secondaires d'une telle stratégie. Ces données doivent alors être intégrées dans une réflexion globale de la balance entre risques et bénéfices.

On connaît les risques classiques que les mesures d'hémovigilance tentent de réduire au minimum (réaction transfusionnelle aiguë, erreur de compatibilité, risques infectieux). A ceux-ci s'ajoutent les risques au niveau respiratoire (TRALI ou TACO : Transfusion Associated Cardiac Overload) (18), ou au niveau infectieux avec incidence accrue chez les patients transfusés (20, 47).

Le TRALI est actuellement la principale cause de mortalité induite par la transfusion. Définie comme la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë avec hypoxémie dans les 6 heures qui suivent une transfusion, cette complication est grevée d'un taux de mortalité de 6% (48).

Dans la transfusion massive, les procédures d'hémovigilance sont simplifiées au minimum requis vu l'urgence.

Il existe des difficultés potentielles de traçabilité des poches délivrées. En cas de retard de communication d'interruption du protocole, des poches non nécessaires peuvent être délivrées et constituent alors un gaspillage très problématique.

La transfusion massive comporte des limitations en termes d'impact. L'incidence des hémorragies graves requérant une telle stratégie est en effet très faible (49). L'impact en termes de santé publique est donc probablement faible en comparaison d'autres mesures s'adressant aux traumatisés (gestion des traumatismes crâniens, mesures de prévention, ...).

CONCLUSION

La mise en place d'un protocole de transfusion massive au sein d'un Service d'Urgences doit s'intégrer dans une stratégie globale de prise en charge des urgences hémorragiques graves dont les traumatismes sévères sont le plus grand pourvoyeur. Elle implique une réflexion sur la reconnaissance de cette situation particulière où s'associent un saignement actif

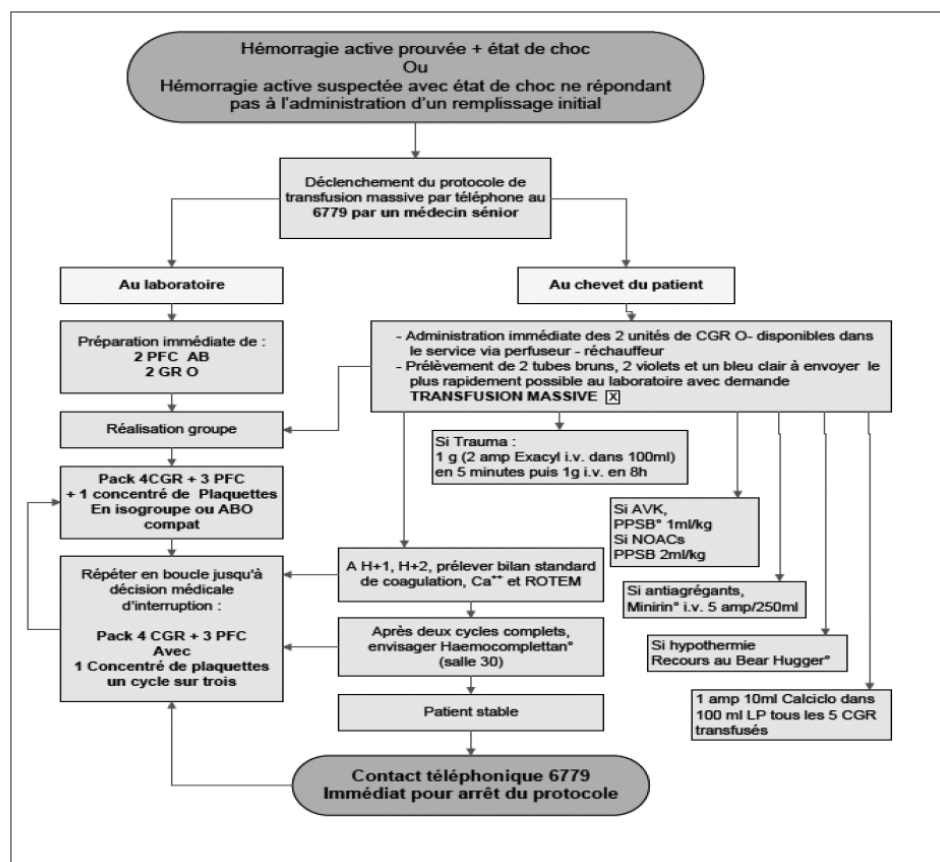


Figure 2. Logigramme du protocole de transfusion massive.

à haut débit, une instabilité hémodynamique, une hypoperfusion tissulaire et une coagulopathie. La stratégie transfusionnelle s'intègre dans la réanimation hémostatique globale qui, appliquée aux bons patients, permettra une amélioration de la prise en charge de ce type de situation où la mortalité est très élevée. Elle est l'objet de réflexions aussi passionnantes que complexes, sans bénéficier d'un consensus définitivement établi. Sa composition est à même d'évoluer dans les années futures, mais, en intégrant les données actuelles et en étant conscient des limitations et des risques, il est possible de proposer un protocole de transfusion massive dont l'instauration semble être un atout précieux (16, 30, 31) (fig. 2).

BIBLIOGRAPHIE

- Schols SE, Heemskerk JW, van Pampus EC.— Correction of coagulation in dilutional coagulopathy : use of kinetic and capacitive coagulation assays to improve hemostasis. *Transfus Med Rev*, 2010, **24**, 44-52.
- Beekley AC.— Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med*, 2008, **36**, S267-274.
- Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, et al.— Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J Trauma*, 2008, **64**, 1177-1182.
- Yucel N, Lefering R, Maegele M, et al.— Trauma associated severe hemorrhage (TASH)-score : probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*, 2006, **60**, 1228-1236.
- Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett LA, et al.— Early prediction of massive transfusion in trauma : simple as ABC (assessment of Blood Consumption)? *J Trauma*, 2009, **66**, 346-352.
- Martini WZ, Holcomb JB.— Acidosis and coagulopathy: the differential effects on fibrinogen synthesis and breakdown in pigs. *Ann Surg*, 2007, **246**, 831-835.
- Thorsen K, Ringdal KG, Strand K, et al.— Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. *Br J Surg*, 2011, **98**, 894-907.
- Brohi K, Singh J, Heron M, et al.— Acute trauma coagulopathy. *J Trauma*, 2003, **54**, 1127-1130.
- Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al.— Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy : clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost*, 2010, **8**, 1919-1925.
- Schochl H, Neinaber U, Maegele M, et al.— Transfusion in trauma : thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit Care*, 2011, **15**, R83.

11. Johansson P, Stissing T, Bochen L, et al.— Thromboelastography and thromboelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2009, **17**, 45.
12. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al.— Admission rapid thromboelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department : experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg*, 2012, **256**, 476-486.
13. Treib J, Haas A, Pindur G, et al.— Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb haemost*, 1997, **78**, 974-983.
14. Holcomb JB, Jenkins BJ, Rhee P, et al.— Damage control resuscitation : directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*, 2007, **62**, 307-310.
15. Riskin DJ, Tsai TC, Riskin L, et al.— Massive transfusion protocols : the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg*, 2009, **209**, 198-205.
16. Uijtewaal WJ, Hijhol EJ, Bronkhorst PJ, et al.— Near-wall excess of platelets induced by lateral migration of erythrocytes in flowing blood. *Am J Physiol*, 1993, **264**, H1239-H1244.
17. Milkins C, Berryman J, Cantwell C, et al.— Guidelines for pre-transfusion compatibility procedures in blood transfusion laboratories. *Transfu Med*, 2013, **23**, 3-35.
18. Johansson PI, Oliveri R, Ostrowski SR.— Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma. *J Emerg Trauma Shock*, 2012, **5**, 120-125.
19. Duchesne J, Hunt JP, Wahl G, et al.— Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center : were we wrong for the last 60 years ? *J Trauma*, 2008, **65**, 272-276.
20. Gajic O, Rana R, Winters JL, et al.— Transfusion-related acute lung injury in the critically ill. Prospective nested case-control study. *Am J Respir crit care*, 2007, **176**, 886-891.
21. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, et al.— Allogenic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma*, 2003, **54**, 908-914.
22. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al.— Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated european guideline. *Crit Care*, 2013, **17**, R76.
23. Prat N, Pidcock HF, Saillol A, et al.— Evolution of US military transfusion support for resuscitation of trauma and hemorrhagic shock. *Transfus Clin Biol*, 2013, **20**, 225-230.
24. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al.— The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*, 2007, **63**, 805-813.
25. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al.— Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*, 2008, **248**, 447-458.
26. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB, et al.— A high ratio of plasma and platelets to red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study. *Am J Surg*, 2009, **197**, 565-570.
27. Duchesne JC, Kinomis K, Marr AB, et al.— Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. *J Trauma*, 2010, **69**, 46-52.
28. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al.— Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg*, 2010, **210**, 957-965.
29. Cotton BA, Au BK, Nunez TC, et al.— Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J Trauma*, 2009, **66**, 41-48.
30. Zaydfudim V, Dutton W, Feurer I, et al.— Exsanguination protocol improves survival after major hepatic trauma. *Injury*, 2010, **41**, 30-34.
31. Umlas J, Foster R, Dala S, et al.— Red blood cell loss following orthopedic surgery : the case against postoperative blood salvage. *Transf*, 1994, **34**, 402-406.
32. Ezzedine H, Baele P, Robert A.— Bacteriologic quality of intraoperative autotransfusion. *Surgery*, 1991, **109**, 259-264.
33. Murray DJ, Gress K, Weinstein SL.— Coagulopathy after reinfusion of autologous scavenged red blood cells. *Anest Analg*, 1992, **75**, 125-129.
34. Bowley DM, Barker P, Boffard KD.— Intraoperative blood salvage in penetrating abdominal trauma : a randomised, control trial. *World J Surg*, 2006, **30**, 1074-1080.
35. Brown CV, Foulkrod KH, Sadler HT, et al.— Autologous blood transfusion during emergency trauma operations. *Arch Surg*, 2010, **145**, 690-694.
36. Baldan M, Giannou CP, Rizzardi G, et al.— Autotransfusion from haemothorax after penetrating chest trauma: a simple, life-saving procedure. *Trop Doct*, 2006, **36**, 21-22.
37. CRASH-2 Trial collaborators.— Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) : a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, **376**, 23-32.
38. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, et al.— 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von willebrand's disease. *Lancet*, 1977, **1**, 869-872.
39. Czer L, Bateman T, Gray R, et al.— Treatment of severe platelet dysfunction and hemorrhage after cardiopulmonary bypass : reduction in blood product usage with desmopressin. *J Am Coll Cardio*, 1987, **9**, 1139-1147.
40. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, et al.— Association between fibrinogen level and severity of post-partum haemorrhage : secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*, 2012, **108**, 984-989.
41. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, et al.— Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy : a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost*, 2009, **7**, 795-802.
42. Hedner U.— Factor VIIa and its potential therapeutic use in bleeding-associated pathologies. *Thromb Haemost*, 2008, **100**, 557-562.
43. Hauser CJ, Boffard K, Dutton R, et al.— Results of the CONTROL trial: efficacy and safety of recombinant factor VII in the management of refractory traumatic hemorrhage. *J Trauma*, 2010, **69**, 489-500.

-
44. Pabinger-Fasching I.— Warfarin-reversal: results of a phase 3 study with pasteurized, nanofiltrated prothrombin complex concentrate. *Thromb Res*, 2008, **122**, S19-22.
45. Carvalho MC, Rodrigues AG, Conceicao LM, et al.— Prothrombin complex concentrate (Octaplex) : a Portuguese experience in 1152 patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2012, **23**, 222-228.
46. Vivien B, Langeron O, Morell E, et al.— Early hypocalcemia in severe trauma. *Crit Care Med*, 2005, **33**, 1946-1952.
47. Hill GE, Frawley W, Griffith K, et al.— Allogenic blood transfusion increases the risk of post-operative infections: a meta-analysis. *J Trauma*, 2003, **54**, 908-914.
48. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al.— Incidence and outcome of acute lung injury. *N Eng J Med*, 2005, **353**, 1685-1693.
49. Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, et al.— Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion*, 2004, **44**, 809-813.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. M. Tonglet, Service des Urgences, CHR Citadelle, Liège, Belgique.
Email : tongletm@yahoo.fr

RESEARCH

Open Access

Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS)

Martin L Tonglet^{1*}, Jean Marc Minon², Laurence Seidel³, Jean Louis Poplavsky⁴ and Michel Vergnion⁵

Abstract

Introduction: Identifying patients who need damage control resuscitation (DCR) early after trauma is pivotal for adequate management of their critical condition. Several trauma-scoring systems have been developed to identify such patients, but most of them are not simple enough to be used in prehospital settings in the early post-traumatic phase. The Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS) is an easy-to-measure and strictly clinical trauma score developed to meet this medical need.

Methods: TICCS is a 3-item clinical score (range: 0 to 18) based on the assessment of general severity, blood pressure and extent of body injury and calculated by paramedics on-site for patients with severe trauma. This non-interventional prospective study was designed to assess the ability of TICCS to discern patients who need DCR. These patients were patients with early acute coagulopathy of trauma (EACT), haemorrhagic shock, massive transfusion and surgical or endovascular haemostasis during hospitalization. Diagnosis of EACT was assessed by both thromboelastometry and conventional coagulation tests.

Results: During an 18-month period, 89 severe trauma patients admitted to the general emergency unit at our hospital were enrolled in the study, but 7 were excluded for protocol violations. Of the 82 remaining patients, 8 needed DCR and 74 did not. With receiver operating characteristic curve analysis, TICCS proved to be a powerful discriminant test (area under the curve = 0.98; 95% CI: 0.92 to 1.0). A cutoff of 10 on the TICCS scale provided the best balance between sensitivity (100%; 95% CI: 53.9 to 100) and specificity (95.9%; 95% CI: 88.2 to 99.2). The positive predictive value was 72.7%, and the negative predictive value was 100.0%.

Conclusion: TICCS can be easily and rapidly measured by paramedics at the trauma site. In this study of blunt trauma patients, TICCS was able to discriminate between patients with and without need for DCR. TICCS on-site evaluation should allow initiation of optimal care immediately upon hospital admission of patients with severe trauma in need of DCR. However, a larger multicentre prospective study is needed for in-depth validation of TICCS.

Trial registration: Clinicaltrials.gov ID: NCT02132208 (registered 6 May 2014)

* Correspondence: tongletm@yahoo.com

¹Emergency Medicine, Trauma and Bleeding Care, CHR de la Citadelle, boulevard du 12eme de ligne, 1, 4000 Lige, Belgium

Full list of author information is available at the end of the article



2014 Tonglet et al.; licensee BioMed Central. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Introduction

Uncontrolled exsanguinating haemorrhage is the leading cause of death within the first 48 hours after severe trauma [1-3]. Almost 25% of major trauma patients present with a trauma-induced coagulopathy characterized by an initial haemorrhagic phenotype (early acute coagulopathy of trauma (EACT)) and a potential late procoagulant phenotype [4-6]. Previously thought to be the consequence of the old lethal triad concept (hypothermia, dilution, coagulopathy), EACT is actually a far more complex phenomenon that occurs with a haemorrhagic phenotype in the early phase after trauma [4].

Initiating damage control resuscitation (DCR) as early as possible after severe trauma in patients with EACT is pivotal for patient survival [7]. This specific and aggressive therapeutic strategy and its components have been widely studied and debated [8-13], but one aspect remains essential for the patients outcome: The treatment has to be initiated as early as possible to be efficient [8]. DCR combines damage control surgery, permissive hypotension and early aggressive haemostatic resuscitation. However, it also implies surgical and transfusion resources available in trauma centres 24 hours per day, 7 days per week. For economic reasons, these resources cannot be offered immediately upon admission to emergency units of general hospitals, because a minimal delay is required for organization.

Identification of trauma patients who need DCR is a real challenge. The presence of EACT is strongly associated with the need for DCR. The results of recent studies suggest that standard coagulation tests such as the international normalized ratio (INR) or the activated partial thromboplastin time help in the detection of EACT, but these measures are time-consuming and probably lack relevance to guide the clinician in transfusion management. Thromboelastometric (TEM) assays may be better in identifying EACT and can rapidly bring clinically useful information [8,14,15]. However, the clinical predictive value of TEM has not been clearly established in this setting, and TEM probably underestimates the potential presence of early occult hyperfibrinolysis. All potential biological coagulation analyses, however, require that the patient has been admitted to the hospital, and they are time-consuming.

Several trauma scoring systems have been developed for stratification of the patients risk for the need for massive transfusion (MT) or the existence of EACT [16-24]. To be predictive, these scores generally include weighted and sophisticated systems, making them difficult to be used in routine practice. All of them, except the coagulopathy of severe trauma (COAST) score, require not only clinical data but also laboratory investigations or medical ultrasonic examinations [19], delaying their use at least a few minutes after hospital admission.

Thus, they do not allow prehospital identification of patients who need DCR.

In Belgium, in the absence of trauma centres, trauma patients are referred to general hospitals. Thus, in our hospital (CHR de la Citadelle, Lige, Belgium), about 50 severe trauma patients are referred to our emergency unit each year, diluted among more than 65,000 nontrauma cases. This dilution prohibits maintaining the necessary organisation for immediate initiation of DCR and therefore preventing trauma patients with EACT to be optimally managed. In order to offer DCR to severe trauma patients with EACT at hospital admission, we developed the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS), aiming to flag trauma patients who need DCR at the site where the traumatic injury has taken place so that the hospital can take the necessary organisational steps before the patient's arrival.

In contrast to currently available trauma scoring systems, TICCS was developed as an easy-to-use, strictly clinical score that can be calculated quickly by paramedics at the trauma site. It does not require any laboratory tests, X-rays or ultrasound information, as opposed to other trauma scores (for example, Trauma Associated Severe Haemorrhage (TASH), assessment of blood consumption (ABC), Prince of Wales Hospital (PWH) score, Schreiber score, Larsen score or Vandromme score). The three clinical components of the score were selected on the basis of practicability and known relationships to trauma severity and risk for active bleeding, namely: general severity of the trauma, blood pressure and extent of tissue injuries. In contrast to the COAST score, the prehospital body

Table 1 Definition and scoring system of the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS)

Criteria	Number of points attributed
General severity	
Critical (to be admitted in resuscitation room)	2
Non critical (regular ED room)	0
Blood pressure	
SBP below 90 mmHg at least once	5
SBP always above 90 mmHg	0
Extent of significant injuries	
Head and neck	1
Left upper extremity	1
Right upper extremity	1
Left lower extremity	1
Right lower extremity	1
Torso	2
Abdomen	2
Pelvis	2
Total possible score	0 to 18

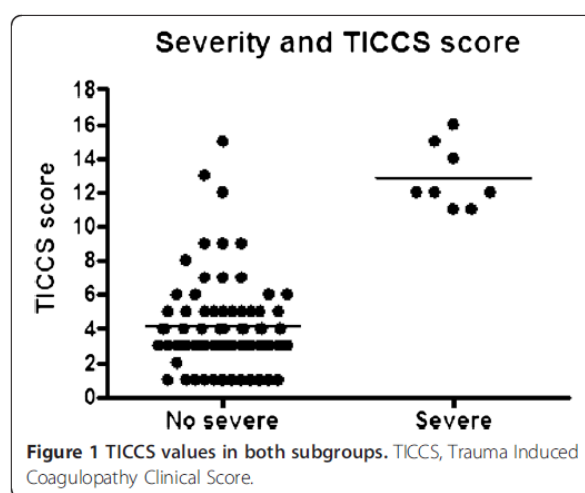
^aED, Emergency department; SBP, Systolic blood pressure.

Table 2 Characteristics of the study population (N = 82)^a

Variable	Category	N	n (%)	Median (IQR)	Range
Sex	F	82	18 (22.0)		
	M		64 (78.1)		
Age (yr)		82		34.5 (23.0 to 45.0)	14.0 to 82.0
ISS		82		13.0 (9.0 to 22.0)	4.0 to 66.0
EXTEM	Hypocoagulability	50	8 (16.0)		
	Normal		42 (84.0)		
FIBTEM	Hypocoagulability	50	13 (26.0)		
	Normal		37 (74.0)		
INR at admission		81		1.1 (1.0 to 1.1)	1.0 to 2.9
INR after 3 hr		69		1.1 (1.1 to 1.2)	1.0 to 2.1
Fibrinogen at admission (g/L)		81		2.7 (2.1 to 3.2)	0.4 to 6.4
Fibrinogen after 3 hr (g/L)		68		3.0 (1.8 to 3.7)	0.7 to 8.5
Hb at admission (g/L)		81		13.9 (12.7 to 15.0)	6.7 to 16.7
Admission base excess		82		-1.0 (-4.0 to 0.0)	-16.0 to 3.0
Haemorrhagic shock	No	82	71 (86.6)		
	Yes		11 (13.4)		
Emergent surgical haemostasis	No	82	71 (86.6)		
	Yes		11 (13.4)		
SBP at admission (mmHg)		82		130 (120 to 140)	60.0 to 200.0
Glasgow Coma Scale		82		11.0 (3.0 to 15.0)	3.0 to 15.0
24-hr survival			75 (91.5)		
30-day survival			72 (87.8)		

^aEXTEM, Extrinsic thromboelastometry; FIBTEM, Fibrinogen thromboelastometry; Hb, Haemoglobin; INR, International normalized ratio; ISS, Injury Severity Score; SBP, Systolic blood pressure.

temperature was not considered as a relevant predictor. Further, there was no incorporation of difficult aspects, such as diagnosis of pelvic dislocation or abdominal bleeding. The TICCS system attributes a score totalling between 0 and 18 points as described hereafter: (1) *General severity of the trauma*: 2 points are attributed if the patient is judged in critical condition and to be oriented to the resuscitation room (based on the general severity of the trauma: kinetics considerations, airway and breathing examinations, Glasgow Coma Scale) and 0 otherwise (that is, to be oriented to a regular emergency department room). (2) *Blood pressure*: 5 points are attributed if the prehospital systolic blood pressure is below 90 mmHg at least once and 0 if it stayed continuously above 90 mmHg. (3) *Extent of tissue injuries*: 11 points are attributed for the extent of body injury, depending on the presence of a significant injury, as follows: 1 point for the head and neck region, 1



point for each four extremities, 2 points for the torso region, 2 points for the abdominal region and 2 points for the pelvic region (Table 1). Paramedics and prehospital doctors were trained how to calculate TICCS.

The present study was conducted to evaluate the efficacy of TICCS to discriminate major trauma patients requiring DCR from those who do not.

Material and methods

This prospective, single-centre, non-interventional, non-controlled, open clinical study was submitted to and

approved by the Ethics Committee of our hospital (CHR de la Citadelle, Lige, Belgium). Considering the non-interventional nature of the study and the impossibility of obtaining the patients informed consent before their enrolment in the study, the study was authorized by the concerned institutional ethics committee without informed consent. The study started in January 2012 and ended in June 2013.

For all patients, the TICCS was calculated and recorded before any measurement of hospital severity parameters. Complementary to TICCS, the Injury Severity

Table 3 Patients characteristics by Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score groups^a

Variables	Category	TICCS <10		TICCS ≥10		P-values
		N	Median (IQR) n (%)	N	Median (IQR) or n (%)	
Sex		71		11		0.44
	F		17 (23.9)		1 (9.1)	
	M		54 (76.1)		10 (90.9)	
Age (yr)		71	34.0 (23.0 to 45.0)	11	35.0 (18.0 to 43.0)	0.94
EXTEM		43		7		<0.0001
	Hypocoagulability		1 (2.3)		7 (100.0)	
	Normal		42 (97.7)		0 (0.0)	
FIBTEM		43		7		<0.0001
	Hypocoagulability		6 (14.0)		7 (100.0)	
	Normal		37 (86.0)		0 (0.0)	
INR at admission		71	1.0 (1.0 to 1.1)	10	1.3 (1.1 to 1.4)	0.0048
INR after 3 hr		60	1.1 (1.1 to 1.2)	9	1.4 (1.3 to 1.5)	0.0002
Fibrinogen at admission (g/L)		71	2.8 (2.2 to 3.3)	10	1.7 (1.3 to 2.0)	0.0041
Fibrinogen after 3 hr (g/L)		59	3.2 (2.3 to 3.8)	9	1.5 (1.3 to 1.5)	<0.0001
Hb at admission (g/L)		71	13.9 (13.1 to 15.1)	10	12.4 (9.4 to 14.0)	0.026
Haemorrhagic shock		71		11		<0.0001
	No		70 (98.6)		1 (9.1)	
	Yes		1 (1.4)		10 (90.9)	
Emergent surgical haemostasis		71		11		<0.0001
	No		67 (94.4)		4 (36.4)	
	Yes		4 (5.6)		7 (63.6)	
RBCs transfused day 1 (U)		71	0.0 (0.0 to 1.0)	11	6.0 (3.0 to 12.0)	<0.0001
FFP transfused day 1 (U)		71	0.0 (0.0 to 0.0)	11	4.0 (2.0 to 8.0)	<0.0001
Platelets transfused day 1		71		11		0.0002
	No		71 (100.0)		7 (63.6)	
	Yes		0 (0.0)		4 (36.4)	
24-hr survival		71		11		<0.0001
	No		1 (1.4)		6 (54.6)	
	Yes		70 (98.6)		5 (45.4)	
30-day survival		71		11		0.0002
	No		4 (5.6)		6 (54.6)	
	Yes		67 (94.4)		5 (45.4)	

^aEXTEM, Extrinsic thromboelastometry; FFP, Fresh frozen plasma; FIBTEM, Fibrinogen thromboelastometry; Hb, Haemoglobin; INR, International normalized ratio; RBCs, Red blood cells; TICCS, Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score.

Score, ABC and TASH scores were also measured in the emergency unit [19,20]. The presence of EACT was assessed by thromboelastometry using ROTEM (Tem Innovations, Munich, Germany) at the latest 30 minutes after patient admission and by standard coagulation tests (INR, fibrinogen). Coagulopathy was defined as the presence of a significant abnormality (more than 20%) for at least one of the following parameters in ROTEM: clotting time, clot formation time, maximum clot firmness (MCF) and maximum lysis for extrinsic thromboelastometry or MCF for fibrinogen thromboelastometry or as INR >1.3 at admission and/or after 3 hours, or fibrinogen <1.5 g/L at admission and/or 3 hours later. Coagulation tests were carried out by laboratory technicians not aware of the TICCS value.

Haemorrhagic shock was assessed by the attending physician at the time of hospital admission on the basis of persistent hypotension due to proven active bleeding. The transfusion of more than 4 RBC units and more than 3 fresh frozen plasma (FFP) units within the first hour of care was defined as a MT. The global need for transfusion within the first 24 hours was also recorded. Surgical or endovascular haemostatic procedures were recorded throughout hospitalization. Patients who were dying because of a confirmed haemorrhagic shock at the early phase of care in the resuscitation room before being able to benefit from surgery were classified as needing emergent surgical haemostasis and MT. The study patients were categorized in two groups. Severe patients (in need of DCR) were those satisfying all three clinical criteria (diagnosis of haemorrhagic shock associated with MT, use of surgical or endovascular haemostatic procedure) and the laboratory criterion (EACT). By contrast, nonsevere patients (not in need of DCR) were defined as patients who did not fulfil at least one of the four criteria stated above.

Quantitative variables were summarized as median and interquartile range (IQR) as well as range, and frequency tables were used for categorical findings. Group comparisons were done by applying the Kruskal-Wallis test for continuous variables and the χ^2 test (or Fisher's exact test) for categorical variables. The cutoff value for TICCS was obtained by ROC curve analysis based on the severity of the patients condition. Each trauma score was characterized by its sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV) and area under the ROC curve (AUC) with 95% confidence intervals (95% CI). The results were considered significant at the 5% critical level ($P < 0.05$). Calculations were performed with the SAS version 9.3 for Windows statistical software package (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Between January 2012 and June 2013, about 100,000 patients were admitted to the emergency unit of our

hospital. Among them, 89 (0.09%) had severe trauma and were enrolled in the study. Seven patients were excluded from the analysis, however, because of protocol violations or complete absence of data. Thus, the statistical analysis was based on 82 study patients. Their characteristics are described in Table 2.

Among the 82 patients, 74 were classified as nonsevere and 8 as severe (in need of DCR). The median (IQR) TICCS was 3 [3-5] for nonsevere patients and 12 [12-15] for severe patients (Figure 1). The two groups differed significantly ($P = 0.0011$). ROC curve analysis showed that TICCS was able to discriminate between severe and nonsevere patients with an AUC of 0.98 (95% CI: 0.92 to 1.0). Further, a TICCS cutoff value of 10 yielded the best trade-off between true positives and false positives. Table 3 displays the characteristics of the study patients according to TICCS <10 and TICCS ≥ 10 . The corresponding sensitivity and specificity of TICCS were 100% (95% CI: 53.9 to 100) and 95.9% (95% CI: 88.2 to 99.2), respectively, and the PPV and NPV were equal to 72.7% (95% CI: 43.3 to 68.6) and 100% (95% CI: 94.7 to 100), respectively. These figures are superior to those obtained for the other scores (see Table 4 and Figure 2). The three false-positive patients (TICCS ≥ 10 but nonsevere) had EACT but did not meet all three clinical criteria (Table 5).

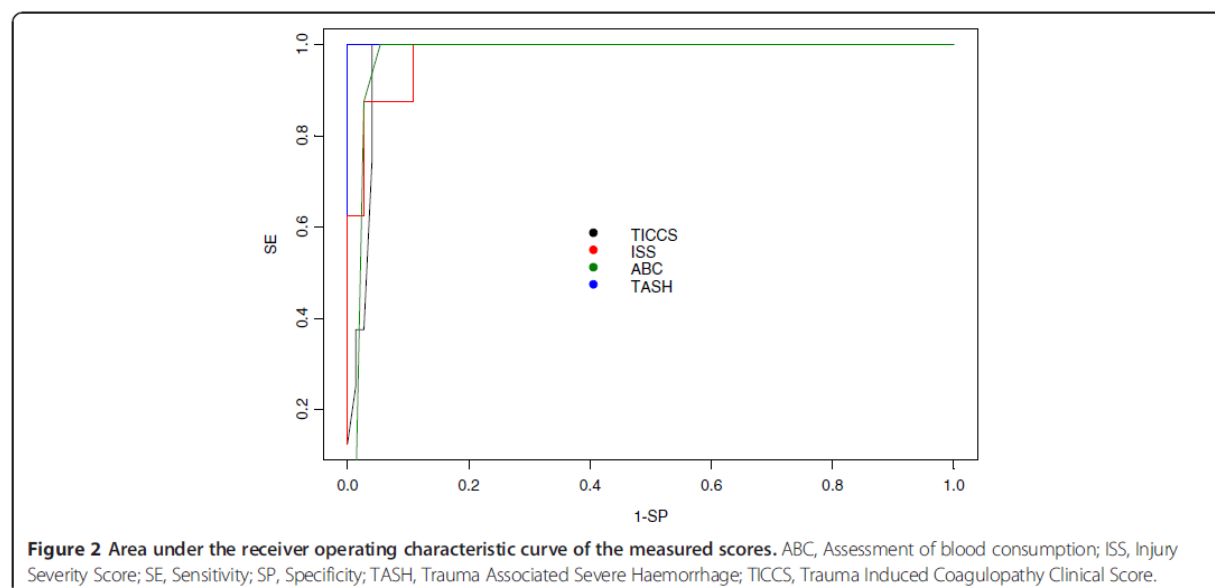
Discussion

Early identification of trauma patients in need of DCR is essential to provide adequate treatment upon hospital admission and to have a major impact on their outcomes [25]. By contrast, initiation of DCR in patients who do not require this aggressive therapy may negatively affect their survival [26]. The on-site flagging of severe trauma patients on the basis of TICCS has potential to be beneficial for general emergency units that are not expected to be ready for this rare situation 24 hours per day, 7 days per week. It should also be useful for high-performing trauma centres to identify such patients and transfer them immediately to the resuscitation room

Table 4 Comparison of sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and area under the receiver operating characteristic curve of the various trauma scores measured during the study^a

Score cutoff	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC
TICCS ≥ 10	100.0	95.9	72.7	100.0	0.98
ISS ≥ 25	86.5	100.0	44.4	100.0	0.93
ABC ≥ 2	100.0	94.6	66.7	100.0	0.97
TASH ≥ 16	100.0	62.5	100.0	96.1	0.81

^aABC, Assessment of blood consumption; AUC, Area under the receiver operating characteristic curve; ISS, Injury Severity Score; NPV, Negative predictive value; PPV, Positive predictive value; SE, Sensitivity; SP, Specificity; TASH, Trauma Associated Severe Haemorrhage; TICCS, Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score.



upon admission. This would in turn avoid the use of colloids or lead to initiation of prehospital administration of blood products and/or haemostatic agents and MT protocols. Finally, TICCS could be useful for triaging patients in collective trauma situations. It should be noted that, as our trauma population consisted essentially of blunt trauma patients, at present the use of TICCS should be restricted to such patients.

Although based on a limited sample size, the study evidenced TICCS as a potential candidate for on-site identification of severe trauma patients in need of DCR. Larger multicentre studies are needed to confirm these preliminary results.

Conclusions

The results of the present clinical study confirm that TICCS, an easy and quick severe trauma scoring system measured on site by paramedics, has the ability to identify patients in need of DCR. Early prehospital flagging of those patients should allow general emergency units to mobilize the specific resources requested to offer high-quality DCR for the limited number of patients

who need it (impact on cost-effectiveness of patients support) and to shorten the time between injury and DCR initiation (impact on patients survival). The MT protocol in place at our hospital [27] can be activated in due time, allowing thawing the necessary FFP units and preparing the packed RBC and platelet units before patient admission. Surgeons and interventional radiologists will also be ready for interventions for the patients. The TICCS differs from the other scores, such as ABC, TASH, Vandromme or PWH, by being purely clinical and easy to compute by paramedics at the site of injury. Our study results also show that the diagnostic ability of TICCS was superior to ABC and TASH. Besides its interest for general emergency units, the TICCS could also prove to be a useful tool for high-quality trauma centres and trauma systems in terms of prehospital triage and management, especially in the setting of prehospital bleeding management and transfusion of blood products and use of haemostatic agents or crystalloids and colloids.

Key messages

- Prehospital identification of patients with severe trauma who need DCR is a prerequisite for correct early management of such high-risk patients.
- Most existing trauma scoring systems cannot be calculated on site before a patient's admission to the emergency unit.
- TICCS can potentially fulfil this medical need and could have a significant impact on patient mortality.
- TICCS is an easily and rapidly computed score that can be used by paramedics at the trauma site.

Table 5 Characteristics of the three nonsevere patients with Trauma Induced Coagulopathy Clinical Scores $\geq 10^a$

Patient no.	Haemorrhagic shock	Emergent surgical haemostasis	Massive transfusions	EACT
1	No	No	No	Yes
2	Yes	Yes	No	Yes
3	Yes	No	No	Yes

^aEACT, Early acute coagulopathy of trauma; TICCS, Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score.

- For blunt trauma patients, TICCIS demonstrates a clear ability to discriminate patients with vs without a need for DCR.
- Further validation of TICCIS is needed to confirm the presently reported results, such as by means of larger, multicentre, prospective studies.

Abbreviations

ABC: Assessment of blood consumption; AUC: Area under the receiver operating characteristic curve; COAST: Coagulopathy of severe trauma; DCR: Damage control resuscitation; EACT: Early acute coagulopathy of trauma; EXTEM: Extrinsic thromboelastometry; FFP: Fresh frozen plasma; FIBTEM: Fibrinogen thromboelastometry; INR: International normalized ratio; ISS: Injury Severity Score; MCF: Maximum clot firmness; MT: Massive transfusion; NPV: Negative predictive value; PPV: Positive predictive value; PWH: Prince of Wales Hospital; RBC: Red blood cell; ROC: Receiver operating characteristic; TASH: Trauma Associated Severe Haemorrhage; TICCIS: Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. Octapharma Benelux SA financially contributed to the study (buying of reagents for ROTEM), but it has no financial interest linked to the data published.

Authors contributions

MT developed the TICCIS instrument and was involved in the conceptualization, literature review, data extraction, data analysis, writing of the manuscript and final editing. JMM was involved in the conceptualization, data extraction and revision of the manuscript. LS was involved in data analysis and interpretation and revision of the manuscript. MV was involved in the conceptualization, data extraction and revision of the manuscript. JLP contributed to the conception and design of the study, to the study protocol and to the redaction of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Authors information

MT works as an emergency medicine resident in the emergency department of the CHR de la Citadelle, Lige, Belgium. JMM is head of the laboratory and blood transfusion departments at the CHR de la Citadelle. LS is working as a biostatistician at the University Hospital of Lige. JLP is chief executive officer of European Drug Development Consulting, a consulting company that specializes in clinical research. MV is the head of the emergency department of the CHR de la Citadelle.

Acknowledgements

We thank the staff of the emergency, laboratory and blood transfusion departments of the CHR de la Citadelle, Lige, Belgium, for their enthusiastic participation in this study. We are grateful to Professor Emeritus Adelin Albert for statistical advice and counselling, to Octapharma Benelux SA for financial support in purchasing reagents and thromboelastometric assays, to Francois Pittance for revising the manuscript, to Pierre Lovinfosse for his help in data extraction and to Laura Deben for her support throughout the study.

Author details

¹Emergency Medicine, Trauma and Bleeding Care, CHR de la Citadelle, boulevard du 12eme de ligne, 1, 4000 Lige, Belgium. ²Laboratory and Blood Transfusion Departments, CHR de la Citadelle, boulevard du 12eme de ligne, 1, 4000 Lige, Belgium. ³CHU du Sart Tilman, departement des biostatistiques, domaine du Sart Tilman, B35, 4000 Lige, Belgium. ⁴European Drug Development Consulting, rue du Tambour, 4, 4540 Amay, Belgium. ⁵Emergency Department, CHR de la Citadelle, boulevard du 12eme de ligne, 1, 4000 Lige, Belgium.

Received: 24 April 2014 Accepted: 6 November 2014

Published online: 26 November 2014

References

1. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT: Epidemiology of traumatic deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995, **38**:185-193.

2. Acosta J, Yang JC, Winchell RJ, Simons RK, Fortlage D, Hollingsworth-Fridlund P, Hoyt DB: Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998, **186**:528-533.
3. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE: Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations and therapeutic considerations. *J Trauma* 2006, **60**(6 Suppl):S3-S11.
4. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T: Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003, **54**:1127-1130.
5. Macleod J, Lynn M, McKenney M, Cohn SM, Murtha M: Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma* 2003, **55**:39-44.
6. Maegele M, Lefering R, Yucel N, Tjardes T, Rixen D, Paffrath T, Simanski C, Neugebauer E, Bouillon B, the AG Polytrauma of the German Trauma Society (DGU): Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007, **38**:298-304.
7. Beekey AC: Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient. *Crit Care Med* 2008, **36**(7 Suppl):S267-S274.
8. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernandez-Mondjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013, **17**:R76.
9. Johansson PI, Oliveri R, Ostrowski SR: Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma: a meta-analysis. *J Emerg Trauma Shock* 2012, **5**:120-125.
10. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, Marr AB, Wang YZ, Weintraub SE, Wright MJ, McSwain NE Jr: Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: Were we wrong for the last 60 years? *J Trauma* 2008, **65**:272-278.
11. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, Gonzalez EA, Pomper GJ, Perkins JG, Spinella PC, Williams KL, Park MS: Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008, **248**:447-458.
12. Duchesne JC, Kimonis K, Marr AB, Rennie KV, Wahl G, Wells JE, Islam TM, Meade P, Stuke L, Barbeau JM, Hunt JP, Baker CC, McSwain NE Jr: Damage control resuscitation in combination with damage control laparotomy: a survival advantage. *J Trauma* 2010, **69**:46-52.
13. CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejia-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yutthakasemsunt S: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010, **376**:23-32.
14. Ganter MT, Hofer CK: Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008, **106**:1366-1375.
15. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, Radwan ZA, Wade CE, Kozar RA, Gill BS, Albarado R, McNutt MK, Khan S, Adams PR, McCarthy JJ, Cotton BA: Admission rapid thromboelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012, **256**:476-486.
16. Baker JB, Korn CS, Robinson K, Chan L, Henderson SO: Type and crossmatch of trauma patient. *J Trauma* 2001, **50**:878-881.
17. McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J, Perkins JG, Cox ED, Wade CE, Holcomb JB: A predictive model for massive transfusion in combat casualty patient. *J Trauma* 2008, **64**(2 Suppl):S57-S63.
18. Mitra B, Cameron P, Mori A, Maini A, Fitzgerald M, Paul E, Street A: Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation* 2011, **82**:1208-1213.
19. Nunez TC, Voskresensky IV, Dossett L, Shinall R, Dutton WD, Cotton BA: Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)? *J Trauma* 2009, **66**:346-352.
20. Ycel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, Neugebauer EAM, Wappler F, Bouillon B, Rixen D, Polytrauma Study Group of the German Trauma Society: Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma* 2006, **60**:1228-1237.
21. Vandromme MJ, Griffin RL, McGwin G Jr, Weinberg JA, Rue LW 3rd, Kerby JD: Prospective identification of patients at risk for massive transfusion: an imprecise endeavor. *Am Surg* 2011, **77**:155-161.

22. Schreiber M, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade CE, Holcomb JB: **Early predictors of massive transfusion in combat casualties.** *J Am Coll Surg* 2007, **205**:541-545.
23. Rainer TH, Ho AMH, Yeung JHH, Cheung NK, Wong RSM, Tang N, Ng SK, Wong GKC, Lai PBS, Graham CA: **Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion.** *Resuscitation* 2011, **82**:724-729.
24. Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M, Wafaisade A, Peiniger S, Lefering R, Bouillon B, Maegele M, TraumaRegister DGU: **Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems and algorithms on the TraumaRegister DGU.** *Crit Care* 2012, **16**:R129.
25. Cotton BA, Gunter OL, Isbell J, Au BK, Robertson AM, Morris JA Jr, St Jacques P, Young PP: **Damage control hematology: the impact of a trauma exsanguinating protocol on survival and blood product utilization.** *J Trauma* 2008, **64**:1177-1183.
26. Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PG, Shulman I, Nelson J, Demetriades D: **Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion.** *J Am Coll Surg* 2010, **210**:957-965.
27. Tonglet M, Minon JM, Damas F, Clanet M, Vergnion M: **[Implementation of a massive transfusion protocol in an emergency department] [Article in French].** *Rev Med Liege* 2014, **69**:82-88.

doi:10.1186/s13054-014-0648-0

Cite this article as: Tonglet et al.: Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Critical Care* 2014 **18**:648.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- ☑ Convenient online submission
- ☑ Thorough peer review
- ☑ No space constraints or color figure charges
- ☑ Immediate publication on acceptance
- ☑ Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- ☑ Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



(Acta Anaesth. Belg., 2015, 66, 35-39)

Massive Transfusion Protocol : a local two years' experience

M. TONGLET (*), J. M. MINON (**), F. PITANCE (***) and S. DEGESVES (*)

Abstract : Evidence supporting the implementation of a Massive Transfusion Protocol (MTP) and its effect on patients' outcome is still limited. However, we implemented in June 2013 a local MTP for trauma and non-trauma massively bleeding patients. Twenty months later, we propose here a short presentation of our MTP population and a critical analysis of the actual data supporting MTP implementation.

Keys words : Massive bleeding ; Transfusion ; Blood products.

INTRODUCTION

During the last twenty years, the way patients with severe hemorrhage were treated has dramatically evolved. Research and clinical experience derived from civilian and military trauma centers have brought about several conceptual evolutions and new therapeutic options and strategies. Some of those concepts have been adapted to non-trauma severe hemorrhage situations like post-surgical, gastrointestinal or post-partum bleedings. Many studies focused on blood product transfusion and the ideal ratio between Packed Red Blood Cell (PRBC), Fresh Frozen Plasma (FFP) and Platelets (PLTs). A strictly balanced ratio 1:1:1 has been proposed (1-4) but is approved neither unanimously nor with strong evidence (5). Rationalization of blood product administration through the use of massive transfusion protocols (MTP) has been suggested. Implementation of such protocols in centers who already routinely practice massive transfusions showed a positive impact on patients' outcome with reduction of overall blood product requirements (6-9). However, evidence is still limited and other studies have not demonstrated any positive impact after MTP implementation (10). In June 2013, we developed and implemented a MTP in our institution (11). Two years later, we present a retrospective analysis of our local experience and a brief presentation of the actual evidence of the effect of MTP.

OUR LOCAL EXPERIENCE

Our protocol is activated in the presence of a hypovolemic shock associated with a proven or highly suspected hemorrhage with no response to an initial intravenous crystalloid bolus. Activation of this protocol can occur before admission of the patient to the hospital by our pre-hospital medical team. MTP is activated by the physician in charge by a phone call to the blood bank. The first two units of packed red blood cells (PRBC) are available constantly in the emergency department. Once MTP is activated, the blood bank delivers a pre-defined pack every 20 minutes. This pack includes four units of PRBC, three units of fresh frozen plasma (FFP), and one additional platelet (PLT) concentrate every three packs. Indications of hemostatic agents such as tranexamic acid, fibrinogen concentrate, or prothrombin complex concentrate appear in the protocol, as well as recommendations regarding blood samples for follow-up of hemoglobin, lactate, and coagulation. The physician in charge has to inform the blood bank as soon as Massive Transfusion (MT) is no longer indicated. Figure 1 presents our protocol.

Before implementation of the MTP in our Institution, blood product transfusion was handled by physicians with an individual approach basis, and without any application of a specific FFP:PRBC:PLT ratio strategy. Hence, blood product transfusion strategy was varying a lot among physicians in charge. Before or since the implementation of the MTP, no significant change has been made in our other protocols and therapeutic possibilities for

Martin Lucien TONGLET, M.D.; Jean Marc MINON, M.D., Ph.D.; Francois PITANCE, M.D.; Stephane DEGESVES, M.D.

(*) Department of Emergency Medicine, (**) Department of Laboratory Medicine and (***) Department of Anesthesia & ICM, CHR de la Citadelle, 4000 Liege, Belgium.

Correspondence address : Martin Lucien Tonglet, Department of Emergency Medicine, CHR de la Citadelle, Boulevard du 12e de Ligne 1, 4000 Liege, Belgium.
E-mail : tongletm@yahoo.com

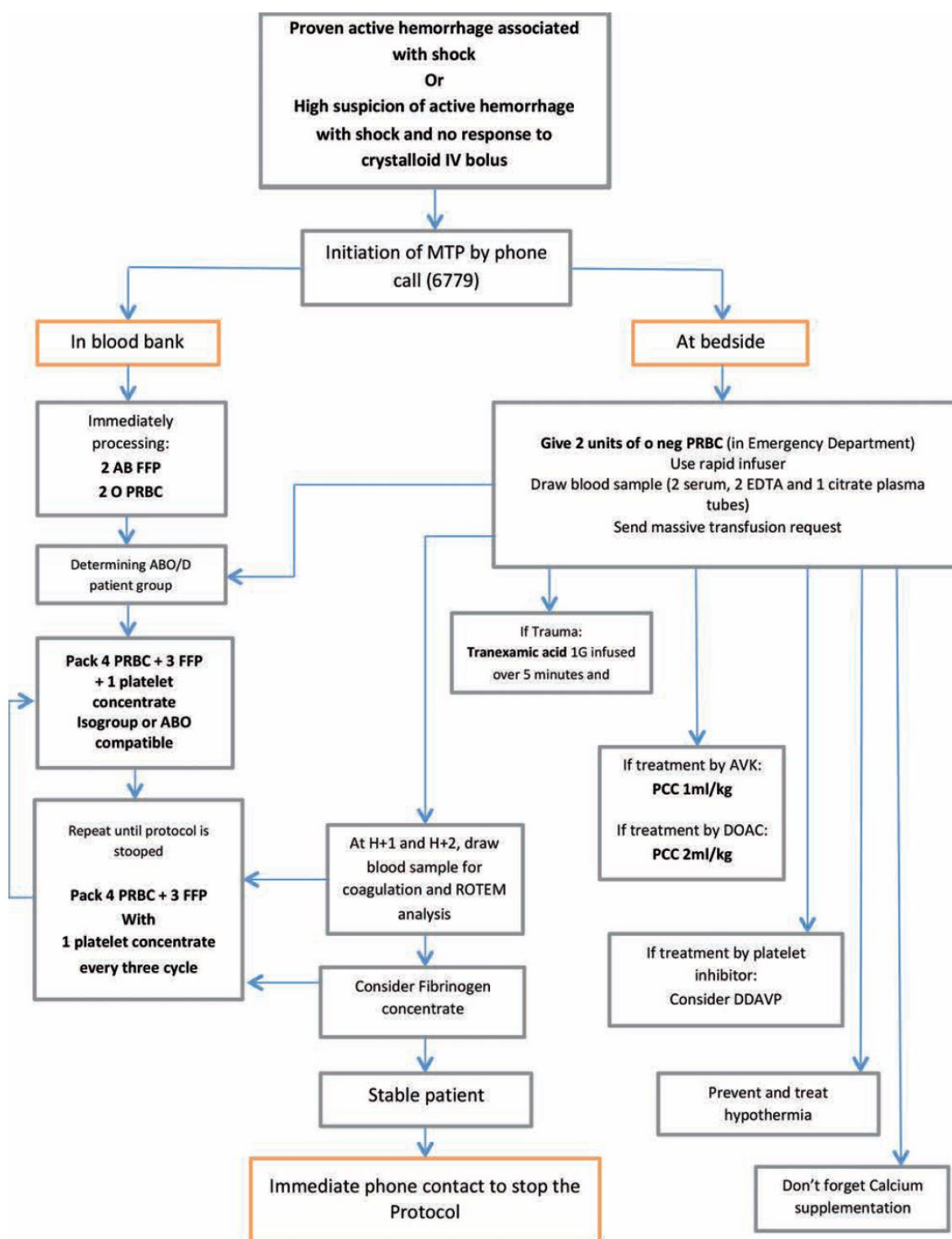


Fig. 1. — Our local Massive Transfusion protocol

Table 1

General characteristics of our population

Number of activations	33
PRBC > 10 within 24h	9
Trauma	23 (69.6%)
Gastrointestinal bleeding	4 (12.1%)
Per- and Post-surgery bleeding	4 (12.1%)
Obstetric bleeding	2 (6.06%)
RBC transfused within the first 24h (units)	8.3 (2-23)
FFP transfused within the first 24h (units)	7.3 (0-18)
PC transfused within the first 24h (number of concentrate)	0.8 (0-3)
Ratio FFP/PRBC/PC (mean)	1/1.13/0.6
Emergent surgery	13 (39.3%)
Emergent interventional radiology	2 (6.06%)
Transfer to ICU	18 (54.5%)
24h survival	25 (75.7%)
30 days survival	22 (66.7%)
90 days survival	22 (66.7%)
1 year survival	21 (63.6%)
1 year survival for patients with > 10 PRBC transfused within 24h	4 (44.4%)
24h survival for trauma patients only	16 (69.5%)
1 year survival for trauma patients only	14 (60.8%)
Death by hemorrhagic shock	4 (12.1%)
Death by Multiple Organ Failure	5 (15.1%)
Death by cerebral damage	3 (9.09%)

bleeding patients. After 2 years, MTP has been activated 33 times.

Despite the limited number of cases, we performed a retrospective observational analysis in order to identify potential unexpected problems with the protocol and to share our initial experience. Table 1 presents the demographic characteristics of our population. 29 of the 33 activations were initiated at the Emergency Department, mostly for trauma patients (69.6%). MT is traditionally defined as the transfusion of 10 or more units of PRBC within the first 24 hours of care. The average amount of PRBC transfused in our population was inferior to 10 and only 9 of the 33 patients (27.2%) reached the definition of MT. Surprisingly, MTP activation was thus rarely associated with MT. This suggests over-activation of our protocol. Over-activations could be due to an inappropriate activation trigger, and deserves comments. First, retrospectively defining MT is problematic, insofar as it does not help clinicians to identify the situation when they are facing it. Second, MT is also sometimes defined as the transfusion of 4 or more units of PRBC within the first hour of care. Twenty-three of our patients

(69.6%) met this definition. Third, seven of our patients who were not transfused with more than 10 units during the first 24 hours needed an emergent hemostatic procedure to stop an active bleeding, suggesting that those patients were actually suffering from a critical bleeding. There is therefore strong suspicion that a retrospective definition of MT (> 10 PRBC within 24 hours) does not accurately define massive bleeding and excludes trauma patients who need an early acute hemostatic resuscitation (EAHR). This EAHR is sometimes able to reverse the situation, preventing the patient from reaching the traditional retrospective definition of MT. Fourth, over-activations are problematic because of a potential waste of energy and time for the blood bank technicians, and mostly because of a potential waste of blood products and harm to patients. Since we implemented the MTP, some plasma units have been unfortunately wasted. It regularly happened that the 3 plasma units included in the last pack delivered to the patient before the end of the protocol were not administered and were returned to the blood bank. It was sometimes possible to attribute them to another patient in the hospital, but not

always. Fifth, we should consider the possibility that the protocol is over-used and think of how and what could be changed. Scoring systems for prediction of MT like the Assessment of Blood Consumption score (ABC), the Trauma-Associated Severe Hemorrhage score (TASH) or the Trauma-Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS) could be used to support initiation of a MTP (12, 13, 14).

Concerning the impact of the implementation of our MTP, comparison with our prior situation is unfortunately difficult, insofar as the number of number of severe trauma patients admitted in our Institution is not high, and because there are no records of our previous activity. We could then focus on the changes brought by the implementation of the MTP. Regarding the delivery of blood products, clinicians are now discharged from many distracting and time-consuming formalities they had in the past as blood products are now automatically delivered to the bedside, with a fixed ratio of the different components. The average time from activation to delivery of the first pack is 24 minutes, knowing that 2 units of PRBC are immediately available. The average time between each following pack is 23 minutes. It seems that the protocol shortened the delay of our decision to initiate aggressive transfusion therapy by its existence itself, and by promoting clinician awareness. Communication between the blood bank and the clinicians improved during the process of protocol creation and since its implementation. There is a common better understanding of each other's work, needs and issues, which possibly contributes to better care, though it would be hard to prove. Global one year survival is 63.6%, which we deemed satisfactory for such a critical condition. However, the impact of our MTP on mortality remains unclear.

EVIDENCE SUPPORTING MTP IMPLEMENTATION

Reports on MTP are recent and still limited. Most of the experience and studies are based on severe trauma management in dedicated trauma centers. Data concerning inclusion of non-trauma patients with significant hemorrhage outside trauma centers is, therefore, less consistent. MTP content varies from one institution to the other (15). Global quality of care also varies. Hence, the impact of MTP has to be weighted by the usually proposed global care within the institution.

Concerning severe trauma patients, several studies demonstrated a better outcome after implementation of a MTP in trauma centers already used

to treating such patients (6, 7, 9). Implementation of a MTP also decreased the rate of post-injury late complications (8) or global in-hospital length of stay (16). Others studies did not demonstrate the same beneficial effect on patients' outcome (10).

In 2013, a systematic review identified eight studies evaluating the effect of MTP implementation on mortality rate in trauma centers : two of them showed a better outcome, and six did not show any significant difference (17).

The use of MTP also seems to reduce overall blood product transfusion and thus blood product waste (6, 16). However, this was not the case in others studies who, contrarily, did not show any effect of MTP implementation on overall blood products transfusion (18) or a negative effect with over-activations and blood products waste (19). Those studies focused on the application of a MTP in non-trauma patients. Over-activations were more frequent (54%) for non-trauma cases as compared to trauma cases (19%) (19).

Implementation of specific pediatric MTP also seems to be feasible and allows administering blood products rapidly, as well as correcting coagulopathy (20). However, the effects on mortality still need to be evaluated (20, 21).

CONCLUSION

Evidence supporting the impact of a MTP is still limited. However, several local experiences are encouraging and seem to demonstrate that MTP is a useful tool to guide balanced transfusion therapy, which is pivotal during the resuscitation of massive exsanguination. Our local experience is still limited, and its interpretation can only be partial. It could initiate a larger analysis of the way we treat massive hemorrhage in our country. It also already incites us for further local discussions on the potential improvements to be made.

References

1. Johansson P. I., Oliveri R., Ostrowski S. R., *Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma*, J. EMERG. TRAUMA SHOCK, **5** (2), 120-5, 2012.
2. Duchesne J., Hunt J. P., Wahl G., *et al.*, *Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center : were we wrong for the last 60 years ?*, J. TRAUMA, **65** (2), 272-6, 2008.
3. Holcomb J. B., Wade C. E., Michalek J. E., *et al.*, *Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients*, ANN. SURG., **248** (3), 447-58, 2008.

4. Zink K. A., Sambasivan C. N., Holcomb J. B., *et al.*, A high ratio of plasma and platelets to red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcomes in a large multicenter study, *Am. J. Surg.*, **197** (5), 565-570, 2009.
5. Holcomb J. B., Tilley B. C., Baraniuk S. B., *et al.*, Transfusion of plasma, platelets and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma. The PROPPR Randomized Clinical Trial, *JAMA*, **313** (5), 471-482, 2015.
6. Cotton B. A., Gunter O. L., Isbell J., *et al.*, Damage control hematology : the impact of a trauma exsanguination protocol on survival and blood product utilization. *J. TRAUMA*, **64** (5), 1177-82, 2008.
7. Riskin D. J., Tsai T. C., Riskin L., *et al.*, Massive transfusion protocols : the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction, *J. Am. Coll. Surg.*, **2**, 198-205, 2009.
8. Cotton B. A., Au B. K., Nunez T. C., *et al.*, Predefined massive transfusion protocols are associated with a reduction in organ failure and postinjury complications. *J. TRAUMA*, **66** (1), 41-8, 2009.
9. Zaydfudim V., Dutton W., Feurer I., *et al.*, Exsanguination protocol improves survival after major hepatic trauma, *INJURY*, **41** (1), 30-4, 2010.
10. Sinha R., Roxby D., Bersten A., *Experience with a massive transfusion protocol in the management of massive haemorrhage*, *TRANSFUS. MED.*, **23**, 108-13, 2013.
11. Tonglet M., Minon J. M., Damas F., *et al.*, Implementation of a massive transfusion protocol in an emergency department, *REV. MED. LIEGE*, **69** (2), 82-88, 2014.
12. Nunez T. C., Voskresensky I. V., Dossett L. A., *et al.*, Early prediction of massive transfusion in trauma : simple as ABC (assessment of blood consumption) ?, *J. TRAUMA*, **66** (2), 346-52, 2009.
13. Yucel N., Lefering R., Maegele M., *et al.*, Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score : probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma, *J. TRAUMA*, **60** (6), 1228-36, 2006.
14. Tonglet M. L., Minon J. M., Seidel L., *et al.*, Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding : results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS), *CRIT. CARE*, **18** (6), 648, 2014.
15. Schuster K. M., Davis K. A., Lui F. Y., *et al.*, The status of massive transfusion protocols in the United States trauma centers : massive transfusion or massive confusion ?, *TRANSFUSION*, **50**, 1545-51, 2010.
16. Khan S., Allard S., Weaver A., *et al.*, A major haemorrhage protocol improves the delivery of blood component and reduces waste in trauma massive transfusion, *INJURY*, **44** (5), 587-92, 2013.
17. Mitra B., O'Reilly G., Cameron P. A., *et al.*, Effectiveness of massive transfusion protocols on mortality in trauma : a systematic review and meta-analysis, *ANZ J. Surg.*, **83** (12), 918-23, 2013.
18. Baumann Kreuziger L. M., Morton C. T., Subramanian A. T., *et al.*, Not only in trauma patients : hospital-wide implementation of a massive transfusion protocol, *TRANSFUS. MED.*, **24** (3), 162-8, 2014.
19. McDaniel L. M., Neal M. D., Sperry J. L., *et al.*, Use of a massive transfusion protocol in nontrauma patients : activate away, *J. Am. Coll. Surg.*, **216**, 1103-9, 2013.
20. Hendrickson J. E., Shaz B. H., Pereira P. M., *et al.*, Implementation of a pediatric trauma massive transfusion protocol : one institution's experience, *TRANSFUSION*, **52** (6), 1228-36, 2012.
21. Chidester S. J., Williams N., Wanf W., Groner J. I., A pediatric massive transfusion protocol, *J. TRAUMA ACUTE CARE SURG.*, **73** (5), 1273-7, 2012.



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

REVIEW PAPER

Massive bleeding following severe blunt trauma: the first minutes that can change everything

Martin Lucien Tonglet^a, Patrick Greiffenstein^b, Francois Pitance^c and Stephane Degesves^a

^aDepartment of Emergency, CHR De La Citadelle, Liege, Belgium; ^bTrauma Unit, Louisiana State University Medical Center, New Orleans, LA, USA, ^cAnesthesiology and Intensive Care Unit, CHR De La Citadelle, Liege, Belgium

ABSTRACT

The first hour following a major trauma with massive bleeding is certainly the most decisive period in global trauma care. Most of it takes place during the prehospital care. Those prehospital minutes are thus determinant as they can be used to correctly identified patient's clinical condition, initiate organization of the in-hospital needed resources and initiate specific therapies in the very early phase after trauma. Significant recent advances in this aspect of care have been made and but evidence to support some of those strategies is still lacking.

KEYWORDS

Hemorrhage; prehospital care; transfusion

The management of severe trauma patients is one of the biggest challenges that prehospital care providers can face. A meta-analysis of United States trauma centers demonstrated average prehospital times from injury to hospital admission about 30 min for road ambulances and over 60 min for helicopter transports.[1] Most of the "golden-hour" thus sometimes takes place during the prehospital care, making this phase of care essential.[2] Prehospital delay, however, varies depending on geographical situation (urban versus rural areas) and depending of the local health system. Prehospital delays are shorter in Europe and in our country.

For the past years, several approaches have been proposed in order to increase the quality of care. A large part of the care concerns evacuation of the patient, their extraction from a vehicle, management of cervical spine immobilization, airway management, and other topics that would not be discussed here.

We will focus on the management of the massively bleeding trauma patients and on the many significant recent advances in this aspect of care. Historically, several strategies have been proposed and used for prehospital management of massively bleeding trauma patients. Many of those have been developed in the military setting and adapted in civilian trauma centers. They all aim to help the prehospital caregivers to face this life-threatening situation with very high mortality.

We should scoop and run. . .

In most cases of massive exsanguination, emergent open or endovascular procedures are necessary for hemostasis such that this cannot be achieved anywhere else but at the hospital. For this group of patients, minimizing prehospital time and ensuring rapid transport to the nearest facility is life-saving. However, not all facilities provide the technology, human resources, training, and expertise to perform the necessary procedures. Designation of receiving hospitals within regional trauma systems has been clearly demonstrated to have a positive impact on patient mortality and morbidity.[3,4] Thus, it is important that the patient be transported to the appropriate facility to ensure the best outcome, even if it is not the nearest.

We should stay and play. . .

Advanced Life Support (ALS) trained providers are capable of performing more invasive procedures than Basic Life Support (BLS) providers which, on the face of it, would seem beneficial in the care of critically injured patients. However, several studies have shown that, in certain settings, this seems to have little impact on patients' outcome. Liberman et al. [5] showed, in their multicenter Canadian study, that there was no benefit in having on-site ALS providers in urban areas with level-one trauma centers. Seamon et al. [6] demonstrated the same

results for the management of penetrating trauma patients in an urban area with short transport times (global prehospital time was the same for BLS or ALS but ALS interventions did not improve patients' outcome). Other studies in other context clearly demonstrated better outcome with ALS.[7] ALS and BLS are part of a global prehospital system and their impact cannot be analyzed without their context.

We should treat as we go. . .

Another approach to prehospital care is the "treat as you go" philosophy described in the Prehospital Trauma Life Support PHTLS manual.[8] In the presence of a severely injured trauma patient, prehospital care givers are admonished to only perform life-saving emergent procedures, such as securing an airway, providing oxygen, needle decompression of tension pneumothorax, cervical spine immobilization, pelvic binding, and splinting of extremities, and try to do them without delaying transportation to the hospital by performing a rapid on-site clinical evaluation and then performing those therapeutic actions during transportation whenever possible.

We should give fluids. . .

Massively bleeding patients suffer from hypovolemic shock that, if left uncorrected for too long, will become irreversible. Early and aggressive fluid resuscitation using crystalloids solution was the preferred first step in the management dating back to World War II. Significant improvements in triage and battlefield transport during the Vietnam War meant that more severe injuries were being treated and transported than ever before. This also meant that casualties were receiving large amounts of crystalloids during the first hours of care and, when compared with previous conflicts, it was clear that many lives were saved from lethal hypovolemia with aggressive fluid resuscitation. At the same time, an interesting clinical phenomenon was first described and was initially referred to as *Da-Nang Lung*, named for the military base where these casualties were collected prior to transfer to tertiary care centers outside the theatre of war. These were patients who, despite having suffered no pulmonary or thoracic injury, rapidly developed severe acute respiratory distress within the first few days of care.[9] This pulmonary edema was suspected to be the result of alveolar lesions caused by explosive shock waves but some recognized the possibility

that this was related to volume overload due to the unrestrictive fluid therapy.

Other adverse effects of intravenous fluid therapy are the dilution of coagulation factors that have been lost during exsanguination and that have a predictably negative impact on coagulation. This effect has been demonstrated *in vitro* as well as *in vivo*. [10,11] Additionally, unless appropriately warmed, large infusions of fluid will profoundly exacerbate the hypothermia that is present in many trauma patients and, thus, plays a pivotal role in what was called the "lethal triad": the triple association of acidosis, hypothermia, and coagulopathy which was pointed out as having a significant negative impact on patients' survival after severe trauma.[11]

We should restrict our fluid therapy. . .

Restriction of fluid resuscitation implies recognition of the negative consequences of fluid therapy and the need to minimize these in the process of caring for the severely injured. This has led to the development of what is called damage control resuscitation, or the idea that early treatment of patients massively exsanguinating should revolve around three things: limiting the use of crystalloids, liberal use of blood products in an equivalent ratio of blood and plasma, and allowing for permissive hypotension until definitive surgical hemostasis can be achieved.[12,13] This strategy was first postulated by the father of modern resuscitation, the great American physiologist Walter Cannon as far back as 1910 and has been relatively ignored for nearly a century.[14] It should be noted that permissive hypotension should not be utilized in the setting of known or suspected traumatic brain injury (TBI) to avoid secondary brain injury due to hypoperfusion.

We should stop the bleeding. . .

The treatment of bleeding is to stop the bleeding. Trauma patients in need of emergency surgery for ongoing hemorrhage have increased survival if the elapsed time between injury and admission to the operating theatre is minimized.[15] Some haemostatic procedures might be indicated during the prehospital stage before or during transportation to the hospital. Clearly, any severe external bleeding source can and should be controlled with either point-pressure or tourniquet placement immediately. Unstable pelvic ring fracture should lead to minimized mobilization and external stabilization

using sheets or pelvic sling. Pelvic ring fractures with hemodynamic compromise sometimes need an invasive control of the internal bleeding. This can be accomplished within the hospital with interventional radiology.

We should transfuse the patient with blood products in the hospital...

Every massively bleeding patient requires transfusion of blood components, including packed red blood cells (PRBC), plasma, and platelets. Although the ideal ratio of components is still under debate, balanced transfusion therapy is inarguably the cornerstone of resuscitation in massive exsanguination. As an emergent transfusion of sufficient blood components requires an appropriate infrastructure and time for preparation, prehospital caregivers should transport patient towards an appropriate facility. In-hospital transfusion team could be alerted before patient's admission using prehospital clinical judgment from care givers or using prehospital-specific scoring systems like the Coagulopathy of Severe Trauma score COAST or the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score TICCS, developed to identify trauma patients suffering from massive bleeding and in need for transfusion.[16,17] Identification of patients in need for massive transfusion is critical because it cannot be applied to patients with moderate bleeding as it will have a negative impact with higher risk for infections, for thromboembolic events or for specific respiratory failures like Transfusion Related Acute lung Injury or Transfusion Associated Cardiac Overload.

We should transfuse the patient with blood products during transportation...

Recent data suggest that despite our efforts, in the context of level-one trauma centers areas with in-hospital emergent surgery and massive transfusion of blood products, we still are partly ineffective on correction of both hypoperfusion and coagulopathy.[18] We know that the early acute coagulopathy starts shortly after trauma.[19] We know that massive bleeding quickly leads to hypoperfusion and shock. Does it mean that we should transfuse earlier, by carrying blood products in the prehospital setting? Recent experiences in the military and the civilian settings concerning PRBC prehospital transfusion highlighted the feasibility of such a practice and its potential positive impact.[20–22] The on-going PAMPER trial (Prehospital Air Medical

Plasma Trial) will determine the effect of the prehospital infusion during air transport of 2 units of plasma on 30 d mortality in patients with hemorrhagic shock as compared with conventional care.[23] Previous studies emphasized the positive impact of an early plasma transfusion in massive hemorrhage.[24] Prehospital transfusion, however, needs to be considered in the global context of care and would be, thus, more interesting and rural areas with delayed prehospital time, rather than in urban Belgian areas with short delay before hospital admission.

We should detect early acute coagulopathy...

As the early acute coagulopathy of trauma begins in the very early phase after severe trauma,[19] an early detection of this coagulopathy is needed and could lead to potential therapeutic actions to treat it, especially when prehospital delays are prolonged. Careful selection of trauma patients suffering from severe bleeding and acute coagulopathy is challenging and essential because of the potential therapeutic implications. Conventional coagulation laboratory tests need time to be performed. Thromboelastographic assays have been recently highlighted as an alternative option to detect acute coagulopathy shortly after trauma and their results are quickly available.[25,26] Prehospital use of point-of-care thromboelastographic analyses could be proposed but studies are needed to determine its impact [27] and its feasibility.[28] Prehospital recognition of coagulopathy in trauma patients could be performed using prehospital clinical scores like COAST [16] or TICCS.[17]

...and treat it with specific actions...

A prehospital detection of the early acute coagulopathy following severe trauma could lead to potential-specific therapeutic actions. Several studies demonstrated that severe trauma patients benefit from an early administration of an antifibrinolytic agent, like tranexamic acid.[29,30] The MATTERS study investigators went further by suggesting the association of a fibrinogen supplementation therapy (with cryoprecipitate) to the antifibrinolytic therapy and demonstrated a better outcome when the combined therapy was applied.[31]

Future directions...

Rapid Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta REBOA has been recently suggested in the

prehospital setting and could be studied as a potential part of our therapeutic armamentarium.[32–34]

Other novel methods of prehospital hemostasis in extreme circumstances are being explored. These include intraperitoneal injection of self-expanding polyurethane polymer foam for non-compressible massive hemorrhage as well as prehospital thoracotomy, although these methods are as yet of unproven efficacy.[35–37]

The on-going “FI in TIC” study will evaluate whether the prehospital pro-coagulant treatment with fibrinogen concentrate would improve plas-matic coagulation capacity in severe bleeding trauma [38] but until now there is no evidence encouraging the use of fibrinogen concentrate in massive bleeding. Regarding the prehospital administration of Prothrombin Complex Concentrate in the absence of a vitamin K antagonist therapy, data are still lacking.[39]

Conclusion

The first hour following a major trauma with massive bleeding is certainly the most decisive period in global trauma care. Depending of the context, most of it sometimes takes place in the prehospital setting where many of the needed supplies in terms of diagnosis, human resources, and treatment options are currently lacking in most trauma systems. But, far from being a loss of time, those precious minutes can be used by both the prehospital caregivers and the receiving hospital to initiate diagnosis and therapies that will have a significant positive impact on patient’s outcome.

Disclosure statement

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

References

- [1] Carr B, Caplan J, Pryor J, et al. A meta-analysis of pre-hospital care times for trauma. *Prehosp Emerg Care*. 2006;10:298–306.
- [2] Trunkey DD. Trauma care systems. *Emerg Med Clin North Am*. 1984;2(4):913–22.
- [3] MacKenzie E, Rivara F, Jurkovich G, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med*. 2006;354:366–378.
- [4] Demetriades D, Martin M, Salim A, et al. The effect of trauma center designation and trauma volume on outcome in specific severe injuries. *Ann Surg*. 2005;242:512–517.
- [5] Liberman M, Mulder D, Lavoie A, et al. Multicenter Canadian study of prehospital trauma care. *Ann Surg*. 2003;237:153–160.
- [6] Seamon MJ, Doane SM, Gaughan JP, et al. Prehospital interventions for penetrating trauma victims: a prospective comparison between Advanced Life Support and Basic Life Support. *Injury*. 2013;44:634–638.
- [7] Bakalos G, Mamali M, Komninos C, et al. Advanced life support versus basic life support in the pre-hospital setting: a meta-analysis. *Resuscitation*. 2011;82:1130–1137.
- [8] Ali J, Adam RU, Gana TJ, et al. Effect of the prehospital trauma life support program (PHTLS) on prehospital trauma care. *J Trauma*. 1997;42:786–790.
- [9] Fishman AP. Shock lung: a distinctive nonentity. *Circulation*. 1973;47:921–923.
- [10] Treib J, Haas A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost*. 1997;78:974–983.
- [11] Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am*. 1997;77:761–777.
- [12] Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma*. 2002;52:1141–1146.
- [13] Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial. *J Trauma*. 2011;70:652–663.
- [14] Cannon WB, Fraser J, Cowell EM. The preventive treatment of wound shock. *JAMA*. 1918;70:618–621.
- [15] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17:R76.
- [16] Mitra B, Cameron PA, Mori A, et al. Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation*. 2011;82:1208–1213.
- [17] Tonglet ML, Minon J, Seidel L, et al. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical score (TICCS). *Crit Care*. 2014;18:648.
- [18] Khan S, Brohi K, Chana M, et al. International Trauma Research Network (INTRN). Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76:561–567.
- [19] Brohi K, Singh J, Heron M, et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54:1127–1130.
- [20] Brown JB, Sperry JL, Fombona A, et al. Pre-trauma center red blood cell transfusion is associated with improved early outcomes in air medical trauma patients. *J Am Coll Surg*. 2015;220:797–808.
- [21] Sherren PB, Burns B. Prehospital blood transfusion: 5-year experience of an Australian helicopter emergency medical service. *Crit Care* 2013;17:P295.
- [22] Weaver AE, Eshelby S, Norton J, et al. The introduction of on-scene blood transfusion in a civilian

- physician-led pre-hospital trauma service. *Sci J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:S27.
- [23] Prehospital Air Medical Plasma Trial, NCT01818427
- [24] Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma.* 2007;62:112–119.
- [25] Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg.* 2012;256:476–486.
- [26] Cotton BA, Faz G, Hatch QM, et al. Rapid thromboelastography delivers real-time results that predict transfusion within 1 hour of admission. *J Trauma.* 2011;71:407–414.
- [27] Hagemo JS. Prehospital detection of traumatic coagulopathy. *Transfusion.* 2013;53:48S–51S.
- [28] Schott U. Prehospital coagulation monitoring of resuscitation with point-of-care devices. *Shock.* 2014;41:26–29.
- [29] Shakur H, Roberts I, Caballero J. CRASH-2 trial collaborators, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376:23–32.
- [30] Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, et al. Military application of tranexamic acid in trauma emergency resuscitation (MATTERs) study. *Arch Surg.* 2012;147:113–119.
- [31] Morrison JJ, Ross JD, Dubose JJ, et al. Association of cryoprecipitate and tranexamic acid with improved survival following wartime injury: findings from the MATTERs II study. *JAMA Surg.* 2013;148:218–225.
- [32] Andersen NG, Rehn M, Oropeza-Moe M, et al. Prehospital resuscitative balloon occlusion of the aorta. *Scan J Trauma Resusc Emerg Med.* 2014;22:P19.
- [33] Morrison JJ, Ross JD, Rasmussen TE, et al. Resuscitative endovascular balloon occlusion of the aorta: a gap analysis of severely injured UK combat casualties. *Shock* 2014;41:388–393.
- [34] Morrison JJ, Percival TJ, Markov NP, et al. Aortic balloon occlusion is effective in controlling pelvic hemorrhage. *J Surg Res.* 2012;177:341–347.
- [35] Davies GE, Lockett DJ. Thirteen survivors of prehospital thoracotomy for penetrating trauma: a prehospital physician-performed resuscitation procedure that can yield good results. *J Trauma.* 2011;70:E75–E78.
- [36] Duggan M, Rago A, Sharma U, et al. Self-expanding polyurethane polymer improves survival in a model of noncompressible massive abdominal hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74:1462–1467.
- [37] Rago AP, Larentzakis A, Marini J, et al. Efficacy of a prehospital self-expanding polyurethane foam for noncompressible hemorrhage under extreme operational conditions. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78:324–329.
- [38] Fibrinogen concentrate in trauma patients, presumed to bleed (FlintIC). NCT01475344.
- [39] Schochl H, Schlomp CJ, Maegele M. Tranexamic acid, fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate: data to support prehospital use? *Shock.* 2014;41:44–46.

Early Prediction of Ongoing Hemorrhage in Severe Trauma: Presentation of the Existing Scoring Systems

Martin L Tonglet^{1,*}

¹Emergency Department, Liege University Hospital, Domaine du Sart Tilman, Belgium

*Corresponding author: Martin L Tonglet, Emergency Department, Liege University Hospital, Domaine du Sart Tilman, Belgium, E-mail: tongletm@yahoo.com

Received 2015 September 24; Revised 2015 December 03; Accepted 2015 December 06.

Abstract

Early prediction of ongoing hemorrhage may reduce mortality via the earlier delivery of blood products, adequate orientation of the patient in a dedicated highly specialized and trained infrastructure, and by earlier correction of acute traumatic coagulopathy. We identified 14 scores or algorithms developed for the prediction of ongoing hemorrhage and the need for massive transfusion in severe trauma patients.

Keywords: Transfusion, Hemorrhage, Wounds and Injuries

1. Background

Early prediction of ongoing hemorrhage and the need for massive transfusion (MT) may reduce mortality via the earlier delivery of blood products, adequate orientation of the patient in a dedicated highly specialized and trained infrastructure, and earlier correction of acute traumatic coagulopathy (ATC). Several scoring systems and algorithms have been developed for this purpose and are presented here.

2. The Assessment of Blood Consumption Score

The assessment of blood consumption (ABC) score was initially described in 2009 in a retrospective single-center study of 596 trauma patients. The assessment of blood consumption is based on four unweighted parameters, as follows: 1, the penetrating mechanism (1 point); 2, positive focused assessment sonography for trauma (1 point); 3, arrival systolic blood pressure (SBP) of 90 mmHg or less (1 point), and 4, arrival heart rate (HR) ≥ 120 beats per minute bpm (1 point). The score ranges from 0 to 4, and an ABC score of 2 or greater was 75% sensitive and 86% specific for predicting MT in the study. A re-validation of the ABC score was published in 2010 with a new retrospective multicenter study including 1,604 trauma patients (1). Adult trauma patients admitted in the resuscitation room with trauma team activation and blood product transfusion during admission from three level 1 trauma centers were included. The assessment of blood consumption was again a reliable score for predicting MT, with a sensitivity

of 75% - 90%, depending on the center, and a specificity of 67% - 88%.

3. Emergency Room Transfusion Score

A first validation of the emergency room transfusion score (ETS) was conducted with a retrospective analysis of severe trauma patients in a German level one trauma center presenting over a period of 4 years (2). A set of six variables with a possible predictive value related to the need for a blood transfusion was recorded and a multivariate logistic regression analysis for correlation was carried out. The ETS includes the following: 1, blood pressure ($<$ or $>$ 90 mmHg); 2, free fluid on ultrasound; 3, clinical instability of the pelvic ring; 4, age (20 - 60 or $>$ 60 years); 5, admission from the scene; and 6, trauma mechanism (traffic accident, fall $>$ 3 m). The score ranges from 0 to 9.5. With a good negative predictive value (NPV; 99.7%), which was re-evaluated in a prospective study (3), an ETS $<$ 3 indicates a low risk for massive transfusion in the initial phase of care. The positive predictive value (PPV), however, is lower (22.2% with ETS ≥ 3).

4. Prince of Wales Hospital/Rainer Score

The PWH/Rainer score was developed based on a retrospective analysis of 1,891 trauma patients derived from the PWH trauma registry (4). Seven variables were identified, as follows: 1, heart rate ≥ 120 bpm (1 point); 2, SBP ≤ 90 mmHg (3 points); 3, Glasgow coma scale (GCS) ≤ 8 (1 point);

4, displaced pelvic fracture (1 point); 5, computed tomography (CT) scan or ultrasound positive for fluid (2 points); 6, base deficit > 5 mmol/L (1 point); and 7, hemoglobin (Hb) ≤ 7 g/dL (10 points) and Hb 7.1 - 10 g/dL (1 point). The PWH score ranges from 0 to 10. With a sensitivity of 31.5% and a specificity of 99.7%, a PWH score > 6 indicates the need for MT.

5. Trauma-Associated Severe Hemorrhage Score

Clinical and laboratory variables documented in the trauma registry of the German Trauma Society (DGU) were subjected to univariate and multivariate logistic regression analysis to predict the probability of MT (5). Seven independent variables were identified and used to build the TASH, as follows: 1, SBP; 2, Hb; 3, intra-abdominal fluid; 4, complex long bone and/or pelvic fractures; 5, HR; 6, base excess; and 7, gender. The TASH score ranges from 0 to 28. Increasing TASH-score points are associated with increasing probability of MT. A TASH score ≥ 16 points indicates a probability of MT $> 50\%$. The TASH score has been tested in several studies since its development and is used daily in German trauma centers.

6. The Traumatic Bleeding Severity Score

Five predictors of MT were identified in a retrospective analysis of 119 trauma patients and organized to develop the TBSS, as follows: 1, age; 2, SBP; 3, ultrasound (with points attributed for each positive region); 4, severity of pelvic fracture; and 5, lactate level. The predictive value of the TBSS for MT was then validated using data from 113 severely injured trauma patients. The TBSS is defined as the sum of the component scores and ranges from 0 to 57 points (6). The sensitivity and specificity for a TBSS greater than 15 points were 97.4% and 96.2%, respectively. The TBSS is simple to calculate using an available iOS application.

7. The Vandromme Score

A total of 6,639 patients were included in a retrospective analysis of the registry of a single level one trauma center (7). Admission clinical measurements, including blood lactate of 5 mmol/L or greater, HR > 105 bpm, international normalized ratio (INR) > 1.5 , Hb ≤ 11 g/dL or less, and SBP < 110 mmHg, were used to create a predictive model. The best-fit predictive model for MT prediction included three or more sensitive measures but it was not possible to build a predictive model using the score.

8. Code Red

A recent study was conducted to establish whether the following three simple criteria successfully identified patients in need for massive transfusion on arrival at hospital: 1, suspicion or evidence of active hemorrhage; 2, SBP < 90 mmHg; and 3, failure of blood pressure to respond to an intravenous fluid bolus (8). Using these three criteria, blood product availability at the receiving hospital was requested. The amount of blood products transfused after admission was recorded. With 91% of the patients declared Code Red pre-hospital actually receiving blood products transfusion at arrival, Code Red seems to be an interesting tool to activate MT at the receiving hospital, allowing blood products to be made available and potentially facilitating earlier transfusion.

9. The Shock Index

The shock index (SI) is defined as HR divided by SBP. It has been demonstrated as a useful guide for diagnosing acute hypovolemia, even in the presence of normal HR or SBP. A recent systematic review of SI capacity for prediction of MT after severe trauma was conducted; this demonstrated an association between higher SI and bleeding. The most frequently suggested optimal SI cut-off value was ≥ 0.9 (9). The use of prehospital SI was evaluated in a retrospective study of 8,111 trauma patients with the demonstration of a higher risk for MT with elevation of pre-hospital SI above 0.9 (risk ratio [RR] 1.61, 95% confidence interval [CI], 1.13 - 2.31 for MT when $0.9 < SI < 1.1$; RR 8.13, 95% CI, 4.60 - 14.36 when $SI > 1.3$) (10). A patient with an HR of 100 bpm and SBP of 100 mmHg has an SI of 1 and would then be classified as at risk for MT.

10. The Larson Score

Developed through a retrospective analysis of combat casualties, the Larson score is a predictive model using four variables, as follows: 1, SBP at the time of admission; 2, HR; 3, Hb; and 4, base deficit (BD) (11). The score ranges from 0 to 4. In the study, patients presenting with any two of the four variables had a 54% incidence of MT with a model sensitivity of 69%.

11. The McLaughlin Score

Four independent risk factors for MT were identified in a retrospective analysis of 302 combat casualties admitted to a single combat support hospital, constituting the McLaughlin score, as follows: 1, HR > 105 bpm; 2, SBP < 110

mmHg; 3, pH < 7.25; and 4, hematocrit < 32.0% (12). Those parameters were identified as independent risk factors for MT using univariate and multivariate analysis of the demographic, diagnostic and laboratory variables extracted from the dataset. The score calculation was based on the following complex equation:

Equation 1.

$$\log \left(\frac{p}{(1-p)} \right) = 1.576 + (0.825 \times SBP) + (0.826 \times HR) + (1.044 \times Hct) + (0.462 \times pH) \quad (1)$$

It was then tested for an independent dataset of 396 patients with a PPV of 66%, an NPV of 72%, and an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.747. An unweighted analysis of the four predictive variables was also performed with demonstration of an increasing incidence of MT from 20% if the patient had one of the values present at arrival to 80% if all four values were present. However, patients who had none of the four values still had an 11% incidence of MT.

12. The Schreiber Score

The Schreiber scoring system was developed by a retrospective comparison of casualties who required MT to patients who did not. Eight potentially predictive variables were subjected to univariate analysis, and three of them were identified as independently predicting the need for MT, as follows: 1. Hb ≤ 11, 2. INR > 1.5, and 3. penetrating mechanism (13). The single most predictive variable was Hb ≤ 11 g/dL, with an odds ratio of 7.7. Using the three variables as a predictive model, the AUC was 0.804.

13. Coagulopathy of Severe Trauma Score

The coagulopathy of severe trauma (COAST) score aims to identify ATC (14). Retrospective data from the Alfred trauma registry were used to identify pre-hospital variables independently associated with coagulopathy. Then, these variables were clinically evaluated to develop a scoring system to predict ATC. The score ranges from 0 to 7; points are attributed for entrapment (1 point), body temperature (< 35°C: 1 point, < 32°C: 2 points), SBP (< 100 mmHg: 1 point, < 90 mmHg: 2 points), abdominal or pelvic content injury (1 point), and chest decompression (1 point). In the prospective validation study on 1,224 trauma patients, a COAST ≥ 3 had a specificity of 96.4% with a sensitivity of 60.0% for ATC with an AUC of 0.83.

14. The Trauma-Induced Coagulopathy Clinical Score

A prospective, non-interventional, single-center study of 82 trauma patients was designed to assess the ability of TICCS to discern patients who need damage control resuscitation (DCR) (15). TICCS ranges from 0 to 18 and is based on the assessment of general severity (2 points if the patient is oriented to the resuscitation room as opposed to a regular emergency department room), blood pressure (5 points if SBP < 90 mmHg), and extent of body injury (1 point for each extremity, 1 point for the head, 2 points for the torso region, 2 points for the abdominal region, and 2 points for the pelvic ring region). TICCS parameters were specifically chosen to be recordable by paramedics in the pre-hospital setting. A cut-off value of 10 provides the best balance between sensitivity (100%; 95% CI: 53.9 - 100) and specificity (95.9%; 95% CI: 88.2 - 99.2) with a PPV of 72.7% and an NPV of 100%. Based only on clinical parameters, it can be easily and rapidly measured by paramedics at the trauma site and could help to discriminate between patients with and without the need for DCR.

15. The Massive Transfusion Score

Using the entire cohort of the prospective observational multicenter major trauma transfusion (PROMTT) study, the predictive ability of individual transfusion triggers reported in previous scoring systems was investigated and used to build a new score, the massive transfusion score (MTS) (16). The seven variables are as follows: 1, INR > 1.5; 2, SBP < 90 mmHg; 3, Hb < 11 g/dL; 4, BD ≥ 6; 5, positive focused assessment sonography for trauma (FAST); 6, HR ≥ 120 bpm, and 7. penetrating trauma. MTS thus ranges from 0 to 7 with 1 point attributed for every positive trigger. It was demonstrated that the MTS was sensitive in predicting MT at 24 hours or 6 hours as the number of positive triggers increased. The NPV was 95%. Thus, patients with less than two positive triggers (MTS < 2) were highly unlikely to receive an MT.

The presented scoring systems were all developed for a same final objective, namely the better prediction of ongoing hemorrhage after severe trauma. However, they were not all designed or evaluated with the exact same methodology, nor with the same context and finality. Three of them were evaluated in the setting of combat casualties. Moreover, 11 were designed to identify patients at risk for MT, generally defined as the use of 10 or more units of packed red blood cells (PRBCs) within the first 24 hours. One (COAST) was specifically designed to predict ATC. One (TICCS) was designed to discern patients with and without a need for DCR (association of MT, immediate surgery, and ATC). Six of them (ABC, ETS, Code Red, SI, COAST, and TICCS)

Figure 1. The Scoring, Excluding the Code Red and McLaughlin Scores, Which Were Already Described in the Text

ABC		ETS		PWH		TASH	
Criteria	Score	Criteria	Score	Criteria	Score	Criteria	Score
Penetrating Mechanism	1	Age 20 to 60	0.5	SBP < 90 mmHg	3	Hb < 7 g/dl	8
SBP < 90 mmHg	1	Age > 60	1.5	GCS ≤ 8	1	Hb < 9 g/dl	6
HR > 120 bpm	1	Admission from Scene	1	HR > 120 bpm	1	Hb < 10 g/dl	4
Positive FAST	1	Traffic Accident	1	Displaced Pelvic Fracture	1	Hb < 11 g/dl	3
		Fall > 3 m	1	CT Scan or FAST Positive	2	Hb < 12 g/dl	2
		SBP from 0 to 90 mmHg	2.5	BD > 5 mM	1	Base Excess < 10	4
		SBP from 90 to 120 mmHg	1.5	Hb < 7 g/dl	10	Base Excess < 6	3
		Pelvic Ring Disruption	1.5	Hb 7 to 10	1	Base Excess < 2	1
		Abdominal Free Fluid	2			HR > 120 bpm	2
						Free Abdominal Fluid	3
						Unstable Pelvic Fracture	6
						Severe Femur Fracture	3
						Male Gender	1
Score Ranges	from 0 to 4	Score Ranges	from 0 to 9.5	Score Ranges	from 0 to 10	Score Ranges	from 0 to 28
MT Prediction Threshold	2	MT Prediction Threshold	4	MT Prediction Threshold	6	MT Prediction Threshold	16
Specificity 86 %				Specificity 97.5 %			
Sensitivity 75 %				Sensitivity 31.5 %			
		PPV 22 %					
		NPV 99.7 %					
						AUC 0.889	
TBSS		Vandromme		Larson		Schreiber	
Criteria	Score	Criteria	Score	Criteria	Score	Criteria	Score
Age > 60	6	HR > 105 bpm	1	HR > 110 bpm	1	Hb < 11 g/dl	1
Age < 60	0	SBP < 110 mmHg	1	SBP < 110 mmHg	1	Penetrating Mechanism	1
SBP After IL Cryst > 110 mmHg	0	Hb < 11 g/dl	1	Hb < 11 g/dl	1	INR > 1.5	1
100 < < 110	4	INR > 1.5	1	Base excess < 6	1		
90 < < 100	8	Lactate >= 5	1				
< 90	12						
FAST +	+ 3 for Each Region						
Lactate <= 2.5 m M/l	0						
2.5 < < 5	4						
5 < < 7.5	8						
> 7.5	12						
Pelvic Fracture Type A	3						
Type B	6						
Type C	9						
Score Ranges	from 0 to 57	Score Ranges	from 0 to 5	Score Ranges	from 0 to 4	Score Ranges	from 0 to 3
MT Prediction Threshold	15	MT Prediction Threshold	5	MT Prediction Threshold	2	MT Prediction Threshold	3
Specificity 96.2 %				Sensitivity 69 %			
Sensitivity 97.4 %							
						AUC 0.804	
COAST		TICCS		MTS			
Criteria	Score	Criteria	Score	Criteria	Score		
Entrapment	1	Going to Resus. Room	2	INR > 1.5	1		
SBP < 100 mmHg	1	SBP < 90 mmHg	5	SBP < 90 mmHg	1		
SBP < 90 mmHg	2	Head Injury	1	Hb < 11 g/dl	1		
Temperature < 35 C	1	Thorax Injury	2	BD > 6	1		
Temperature < 32 C	2	Abdominal Injury	2	HR > 120 bpm	1		
Chest Decompression	1	Pelvic Injury	2	Positive FAST	1		
Abdominal or Pelvic Injury	1	Injuries to Each 4 Extremities + 1	1	Penetrating Mechanism	1		
Score Ranges	from 0 to 7	Score Ranges	from 0 to 18	Score Ranges	from 0 to 7		
MT Prediction Threshold	3	MT Prediction Threshold	10	MT Prediction Threshold	2		
Specificity 96.4 %		Specificity 95.9 %					
Sensitivity 60 %		Sensitivity 100 %					
				NPV 95 %			

Abbreviations: AUC, area under the receiver operating characteristic curve; BD, base deficit; FAST, focused assessment sonography for trauma; GCS, Glasgow coma scale; HR, heart rate; Hb, hemoglobin; INR, international normalized ratio; NPV, negative predictive value; MT, massive transfusion; PPV, positive predictive value; SBP, systolic blood pressure.

do not include laboratory results and could be calculable at the trauma site, as long as a pre-hospital physician with competence in ultrasound is in charge. Among these, the Code Red, SI, COAST and TICCS do not include ultrasound and can be calculable at the trauma site by paramedics.

Some of them have been compared to each other in retrospective studies (17, 18), showing that sophisticated systems including high number of variables perform better than simple models, and confirming the difficulty of an accurate prediction of ongoing hemorrhage in trauma pa-

tients. For example, ABC and particularly SI are probably too simple and lack specificity. Their utility in clinical practice and the effect of their use both remain to be further demonstrated. However, many of the scoring systems are used in the clinical setting, such as ABC in most US trauma centers, TASH in most German trauma centers, COAST in Australia, TICCS in our institution and other ones in Belgium, and code red in the London helicopter emergency medical service.

16. Conclusions

The prediction of ongoing hemorrhage in severe trauma patients is challenging, and 14 scoring systems or algorithms have been developed to guide clinicians in this critical situation. The evidence of their respective accuracy remains low, as they have mostly been evaluated in retrospective single-center studies. The potential effect of their use on patient outcomes needs to be evaluated, but regardless of the scoring system used, the early identification of trauma patients with ongoing hemorrhage is pivotal for addressing their critical condition. Many of the scores are used in daily clinical practice and seem to be an interesting tool in the management of massive bleeding. The best scoring system would probably be one that combines superior accuracy in predicting the need for MT with an ease of use that would allow early identification of patients requiring MT.

References

- Cotton BA, Dossett LA, Haut ER, Shafi S, Nunez TC, Au BK, et al. Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. *J Trauma*. 2010;69 Suppl 1:S33-9. doi: [10.1097/TA.0b013e3181e42411](#). [PubMed: 20622617].
- Ruchholtz S, Pehle B, Lewan U, Lefering R, Muller N, Oberbeck R, et al. The emergency room transfusion score (ETS): prediction of blood transfusion requirement in initial resuscitation after severe trauma. *Transfus Med*. 2006;16(1):49-56. doi: [10.1111/j.1365-3148.2006.00647.x](#). [PubMed: 16480439].
- Kuhne CA, Zetl RP, Fischbacher M, Lefering R, Ruchholtz S. Emergency Transfusion Score (ETS): a useful instrument for prediction of blood transfusion requirement in severely injured patients. *World J Surg*. 2008;32(6):1183-8. doi: [10.1007/s00268-007-9425-4](#). [PubMed: 18228093].
- Rainer TH, Ho AM, Yeung JH, Cheung NK, Wong RS, Tang N, et al. Early risk stratification of patients with major trauma requiring massive blood transfusion. *Resuscitation*. 2011;82(6):724-9. doi: [10.1016/j.resuscitation.2011.02.016](#). [PubMed: 21458905].
- Yucel N, Lefering R, Maegele M, Vorweg M, Tjardes T, Ruchholtz S, et al. Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH)-Score: probability of mass transfusion as surrogate for life threatening hemorrhage after multiple trauma. *J Trauma*. 2006;60(6):1228-36. doi: [10.1097/01.ta.0000220386.84012.bf](#). [PubMed: 16766965] discussion 1236-7.
- Ogura T, Nakamura Y, Nakano M, Izawa Y, Nakamura M, Fujizuka K, et al. Predicting the need for massive transfusion in trauma patients: the Traumatic Bleeding Severity Score. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(5):1243-50. doi: [10.1097/TA.0000000000000200](#). [PubMed: 24747455].
- Vandromme MJ, Griffin RL, McGwin GJ, Weinberg JA, Rue L3, Kerby JD. Prospective identification of patients at risk for massive transfusion: an imprecise endeavor. *Am Surg*. 2011;77(2):155-61. [PubMed: 21337871].
- Weaver AE, Hunter-Dunn C, Lyon RM, Lockey D, Krogh CL. The effectiveness of a 'Code Red' transfusion request policy initiated by pre-hospital physicians. *Injury*. 2016;47(1):3-6. doi: [10.1016/j.injury.2015.06.023](#). [PubMed: 26239421].
- Olaussen A, Blackburn T, Mitra B, Fitzgerald M. Review article: shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review. *Emerg Med Australas*. 2014;26(3):223-8. doi: [10.1111/1742-6723.12232](#). [PubMed: 24712642].
- Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, McGwin GJ, Rue L3, Weinberg JA. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *J Trauma*. 2011;70(2):384-8. doi: [10.1097/TA.0b013e3182095a0a](#). [PubMed: 21307738] discussion 388-90.
- Larson CR, White CE, Spinella PC, Jones JA, Holcomb JB, Blackburn LH, et al. Association of shock, coagulopathy, and initial vital signs with massive transfusion in combat casualties. *J Trauma*. 2010;69 Suppl 1:S26-32. doi: [10.1097/TA.0b013e3181e423f4](#). [PubMed: 20622616].
- McLaughlin DF, Niles SE, Salinas J, Perkins JG, Cox ED, Wade CE, et al. A predictive model for massive transfusion in combat casualty patients. *J Trauma*. 2008;64(2 Suppl):S57-63. doi: [10.1097/TA.0b013e318160a566](#). [PubMed: 18376173] discussion S63.
- Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade C, Holcomb JB. Early predictors of massive transfusion in combat casualties. *J Am Coll Surg*. 2007;205(4):541-5. doi: [10.1016/j.jamcollsurg.2007.05.007](#). [PubMed: 17903727].
- Mitra B, Cameron PA, Mori A, Maini A, Fitzgerald M, Paul E, et al. Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation*. 2011;82(9):1208-13. doi: [10.1016/j.resuscitation.2011.04.007](#). [PubMed: 21600687].
- Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Crit Care*. 2014;18(6):648. doi: [10.1186/s13054-014-0648-0](#). [PubMed: 25425230].
- Callcut RA, Cotton BA, Muskat P, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, et al. Defining when to initiate massive transfusion: a validation study of individual massive transfusion triggers in PROMMTT patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(1):59-65. doi: [10.1097/TA.0b013e3182788b34](#). [PubMed: 23271078] discussion 66-7.
- Mitra B, Rainer TH, Cameron PA. Predicting massive blood transfusion using clinical scores post-trauma. *Vox Sang*. 2012;102(4):324-30. doi: [10.1111/j.1423-0410.2011.01564.x](#). [PubMed: 22092220].
- Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M, Wafaisade A, Peiniger S, Lefering R, et al. Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems and algorithms on the TraumaRegister DGU. *Crit Care*. 2012;16(4):R129. doi: [10.1186/cc11432](#). [PubMed: 22818020].



JEMTAC

Journal of Emergency Medicine
Trauma & Acute Care

A PEER REVIEWED JOURNAL

OPEN ACCESS

Letter to the Editor

Massive transfusion in critical haemorrhage following trauma: Aren't we missing something?

Martin Lucien Tonglet

Centre Hospitalier Universitaire de
Liege, Liege, Belgium

*Email: tongletm@yahoo.com

We read with interest the recent review by Olaussen et al., presenting 36 models for prediction of critical haemorrhage following trauma.¹ The authors present the different models, their respective variables and their performance. They also discuss the utility of the individual variables. As mentioned in the publication, early diagnosis of haemorrhagic shock is a key step in improving outcomes after severe trauma. Critical bleedings indeed require aggressive treatments and need them to be applied as early as possible. Moreover, any unilateral approach would cause harm as critical bleedings require integrative care associating a mechanical (surgical or endovascular) strategy to stop the bleeding with adequate haemostatic resuscitation. Damage control resuscitation (DCR) associates damage control surgery (DCS), massive transfusion (MT) with the optimal 1/1/1 ratio of blood products, permissive hypotension and careful attention for identification and correction of the early acute coagulopathy of trauma (EACT). Adequate and early selection of trauma patients in need for DCR is pivotal to prevent wasting time as well as unnecessary activation of the technical and human resources needed for DCR.

The presented models all have been developed by retrospective identification of individual parameters independently associated with MT. Massive transfusion is commonly defined as the transfusion of more than 10 units of red blood cells (RBC) within the first 24 hours of care. This definition is problematic since it excludes trauma patients presenting to hospital with active bleeding and a need for an emergent surgical control of the bleeding. Thanks to a highly effective DCR, some of those patients do not need a large number of RBC transfusions. Moreover, severe blunt trauma patients can suffer from an EACT and are in need of a specific haemostatic resuscitation (associating treatments such as tranexamic acid, plasma, platelets or fibrinogen concentrate) and not necessarily in need of massive RBC transfusion.

Defining critical haemorrhage with MT therefore does not properly consider the other crucial components of DCR (DCS and correction of EACT) which are as important as RBC transfusion. Shouldn't we both in the clinical setting and in clinical research change our perspective, going from a massive transfusion approach to a critical haemorrhage approach?

Other scoring systems have been developed with a different endpoint. The coagulopathy of severe trauma (COAST) score, developed by the same team of the present review, aims to identify trauma patients suffering from EACT.² The trauma induced coagulopathy clinical score (TICCS) aims to identify trauma patients associating EACT, the need for blood products transfusion and the need for emergent surgery.³

There is no doubt that the presented models are all very useful in clinical practice as they bring an objective tool for prediction of critical haemorrhage. We would like to know the authors' opinion about choosing MT as the focused outcome variable and if it is the answer to critical haemorrhage after trauma.

REFERENCES

- [1] Olaussen A, Thaveenthiran P, Fitzgerald MC, Jennings PA, Hocking J, Mitra B. Prediction of critical haemorrhage following trauma: A narrative review. *Journal of Emergency Medicine, Trauma & Acute Care*. 2016;3. <http://dx.doi.org/10.5339/jemtac.2016.3>

<http://dx.doi.org/10.5339/jemtac.2016.5>

Submitted: 26 May 2016

Accepted: 26 June 2016

© 2016 Tonglet, licensee HBKU

Press. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution license CC BY 4.0, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

 **QSCIENCE.com**
An Initiative of Qatar Foundation

Cite this article as: Tonglet ML. Massive transfusion in critical haemorrhage following trauma: Aren't we missing something? *Journal of Emergency Medicine, Trauma & Acute Care* 2016;5 <http://dx.doi.org/10.5339/jemtac.2016.5>

- [2] Mitra B, Cameron PA, Mori A, Maini A, Fitzgerald M, Paul E, Street A. Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation*. 2011;82(9):1208–1213.
- [3] Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Crit Care*. 2014;18(6):648.

AUTHOR RESPONSE TO LETTER TO THE EDITOR

We would like to thank Dr. Tonglet for his constructive and appropriate letter. We agree on all the aspects of earliest possible diagnosis of haemorrhage after trauma, ideally even before hospital arrival if possible.¹

The ideal variable for defining critical bleeding remains controversial. We agree that massive transfusion (MT) is not the gold standard identifying patients with critical haemorrhage. Firstly, the traditional definition (≥ 10 units in the first 24 hours) is not truly representative of critical haemorrhage. A more inclusive definition is ≥ 5 units in the first 4 hours.² Several other definitions have indeed been suggested and were included in this review. Secondly, as correctly noted by Dr. Tonglet, MT as a variable may exclude cases of damage control surgery (DCS) and acute traumatic coagulopathy (ATC), where critical bleeding may be present, but a MT not delivered.³

A broader inclusion criteria that encompasses all patients requiring MT, DCR and ATC would be ideal as attempted in developing the trauma induced coagulopathy clinical score and we agree that the language shift towards critical haemorrhage, hence the title of our article, not massive transfusion.⁴ Unfortunately, unique challenges for retrospective identification of patients with critical haemorrhage exist. Indications and availability of DCS are varied and the diagnosis of ATC ranges anywhere from viscoelastic measures to traditional measures of INR and aPTT. Even the objective measures of MT are prone to bias dependent on variable indications of transfusion in the trauma setting, but likely to be more consistent at this time.⁵

In planning our review, we had concerns about models that included too many outcome variables in the same prediction attempt because of the introduction of heterogeneity. Hence we chose a narrow outcome measure with the presumption that it may be adequate to predict MT alone with perceived benefits that prediction mobilises the blood bank, the angio-embolisation team and trauma surgeons. Critical bleeding is time dependent. Most studies rely on prediction scores from a particular time point - which are unsurprisingly unreliable. This is illustrated in our review. Time base analyses using continuous physiologic variable monitoring such as described by Mackenzie et al.,⁶ seem likely and logically to provide better predictive values. Because patients may develop haemorrhagic shock over time, we believe an approach with frequent, standardised, repetitive assessment over time with a simple model, (e.g. the shock index⁷) may prove more accurate and feasible than finding an advanced model applied at a single-point in time.

The Holy Grail is identifying the bleeding patient. Dichotomising between 'critical bleeding' and not 'critical bleeding' is useful for research purposes, but will remain clinically arbitrary and academic. However, for prediction to be of any utility it must function to prepare the relevant teams and services for what the patient may need and be tailored to the needs of an individual service.

REFERENCES

- 1 Olausson A, Peterson EL, Mitra B, O'Reilly G, Jennings PA, Fitzgerald M. Massive transfusion prediction with inclusion of the pre-hospital Shock Index. *Injury*. 2015;46(5):822–826.
- 2 Zatta AJ, McQuilten ZK, Mitra B, Roxby DJ, Sinha R, Whitehead S, Dunkley S, Kelleher S, Hum C, Cameron PA, Isbister JP, Wood EM, Phillips LE, Massive Transfusion Registry Steering Committee. Elucidating the clinical characteristics of patients captured using different definitions of massive transfusion. *Vox Sang*. 2013; 107(1):60–70.
- 3 Mitra B, Cameron PA, Gruen RL. Aggressive fresh frozen plasma (FFP) with massive blood transfusion in the absence of acute traumatic coagulopathy. *Injury*. 2012;43(1):33–37.
- 4 Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, Poplavsky JL, Vergnion M. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Crit Care*. 2014;18(6):1–8.
- 5 Ilancheran A, Rahman F, Mitra B. Indications for blood transfusion following trauma - a pilot study. *Journal of Emergency Medicine, Trauma & Acute Care*. 2015;4. <http://dx.doi.org/10.5339/jemtac.2015.4>


- 6 Mackenzie CF, Wang Y, Hu PF, Chen SY, Chen HH, Hagegeorge G, Stansbury LG, Shackelford S, ONPOINT Study Group. Automated prediction of early blood transfusion and mortality in trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(6):1379–1385.
- 7 Olaussen A, Blackburn T, Mitra B, Fitzgerald M. Review article: shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review. *Emerg Med Australas.* 2014;26(3):223–228.



ORIGINAL PAPER



Prehospital identification of trauma patients requiring transfusion: results of a retrospective study evaluating the use of the trauma induced coagulopathy clinical score (TICCS) in 33,385 patients from the TraumaRegister DGU®

Martin Tonglet^a, Rolf Lefering^b, Jean Marc Minon^c, Alexandre Ghuysen^a, Vincenzo D'Orio^a, Frank Hildebrand^d , Hans-Christoph Pape^{d*} and Klemens Horst^d

^aDepartment of Emergency, Liege University Hospital, Domaine du Sart Tilman, Liege, Belgium; ^bDepartment of Medicine, Institute for Research in Operative Medicine (IFOM), Faculty of Health, Witten/Herdecke University, Cologne, Germany; ^cDepartment of Laboratory and Transfusion, CHR de la Citadelle, Liege, Belgium; ^dDepartment of Orthopedic Trauma, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany

ABSTRACT

Background: Identifying trauma patients that need emergent blood product transfusion is crucial. The Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS) is an easy-to-measure score developed to meet this medical need. We hypothesized that TICCS would assist in identifying patients that need a transfusion in a large cohort of severe trauma patients from the TraumaRegister DGU® (TR-DGU).

Materials and methods: A total of 33,385 severe trauma patients were extracted from the TR-DGU for retrospective analysis. The TICCS was adapted for the registry structure. Blood transfusion was defined as the use of at least one unit of red blood cells (RBC) during acute hospital treatment.

Results: With an area under the receiving operating curve (AUC) of 0.700 (95% CI: 0.691–0.709), the TICCS appeared to be moderately discriminant for determining the need for RBC transfusion in the trauma population of the TR-DGU. A TICCS cut-off value of ≥ 12 yielded the best trade-off between true positives and false positives. The corresponding positive predictive value and negative predictive values were 48.4% and 89.1%, respectively.

Conclusion: This retrospective study confirms that the TICCS is a useful and simple score for discriminating between trauma patients with and without the need for emergent blood product transfusion.

ARTICLE HISTORY

Received 4 May 2017
Accepted 5 June 2017

KEYWORDS

trauma; transfusion;
bleeding; trauma-scoring
systems



Introduction

Identifying patients that need emergent blood product transfusion early after trauma is pivotal for adequate management of their critical condition [1,2]. Several trauma-scoring systems have been developed to identify such patients [3], but most are not simple enough to be used in prehospital settings during the early post-traumatic phase [4]. The Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS) is an easy-to-measure and strictly clinical trauma score developed to meet this medical need [5].

The TICCS is a 3-item clinical score (range 0–18) based on the assessment of the general severity, blood pressure and extent of body injury of patients with severe trauma, which is calculated by paramedics on-site. A non-interventional prospective single-center open clinical study was

conducted between 2012 and 2013 at the CHR de la Citadelle, Belgium, to assess the ability of TICCS to discern patients that require damage control resuscitation (DCR) [5]. These patients were those that developed early acute coagulopathy of trauma (EACT) or hemorrhagic shock, requiring massive transfusion or surgical or endovascular hemostasis during hospitalization. Diagnosis of EACT was assessed by both thromboelastometry and conventional coagulation tests.

The results of this prospective study suggested that the TICCS is a reliable scoring system for identifying trauma patients in need of DCR prior to hospital admission, in the very early phase of care. However, this requires replication and validation using a larger cohort. Further studies evaluating the impact of prehospital discrimination also need to be performed.

CONTACT Martin Tonglet  tongletm@yahoo.com  Department of Emergency, Liege University Hospital, Domaine du Sart Tilman, Liege, B36, 4000, Belgium

*Zürich University Hospital, Zürich, Switzerland

© 2017 The Royal Belgian Society for Surgery

While waiting for these future prospective evaluations, we decided to conduct an intermediate re-validation of the TICCS through retrospective analysis of a large cohort of severe trauma patients, in collaboration with the TraumaRegister DGU®. The aim of the study was to evaluate the population of the TraumaRegister DGU® to determine whether there was a correlation between the TICCS value and the probability for emergent blood product transfusion.

Materials and methods

The TraumaRegister DGU® (TR-DGU) of the German Trauma Society (Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, DGU) was founded in 1993. The aim of this multi-center database is to pseudonymize and standardize the documentation of severely injured patients [6].

Data are collected prospectively over four consecutive time periods, from the site of the accident until discharge from hospital: (A) prehospital phase, (B) emergency room and initial surgery, (C) intensive care unit, and (D) discharge. The documentation includes detailed information on patient demographics, injury pattern, comorbidities, pre- and in-hospital management, course on intensive care unit, and relevant laboratory findings, including data on transfusion and outcome for each individual. The inclusion criteria are patients that were admitted to hospital via the emergency room with subsequent intensive care unit (ICU) care, or those admitted to the hospital with vital signs that died before admission to the ICU.

The infrastructure for documentation, data management, and data analysis is provided by the Academy for Trauma Surgery (Akademie der Unfallchirurgie GmbH), a company affiliated with the German Trauma Society. The scientific leadership for the TG-DCU is provided by the Committee on Emergency Medicine, Intensive Care and Trauma Management (Sektion NIS) of the German Trauma Society. The participating hospitals submit their pseudonymized data into a central database via a web-based application. The scientific data analysis is submitted to peer-review prior to approval, according to the guidelines established by Sektion NIS.

The participating hospitals are primarily located in Germany (90%), but a rising number of hospitals in other countries also contribute data (currently from Austria, Belgium, China, Finland, Luxembourg, Slovenia, Switzerland, the Netherlands, and the United Arab Emirates). Currently, approximately

35,000 cases from more than 600 hospitals are entered into the database per year.

Participation in TR-DGU is voluntary. For hospitals associated with TraumaNetzwerk DGU®; however, the entry of basic data is obligatory for quality assurance purposes. The present study is in line with the publication guidelines of the TraumaRegister DGU®, and is registered as TR-DGU project ID 2015-038.

We included adult patients (age ≥ 16 years) documented between 2010 and 2014 with an injury severity score (ISS) of 9 or higher, all from European countries. We restricted our analysis to primary admissions, excluding patients that had been transferred from another hospital. A total of 46,989 patients were identified. We then excluded patients documented with the reduced dataset of the register, as surgery or coagulation treatments were not recorded. We also excluded patients with missing data regarding blood transfusion, surgery, international normalized ratio (INR) or platelet count at admission, prehospital blood pressure or body injuries, giving a final number of 33,385 patients. As the structure of the registry does not allow use of the original TICCS, we adapted the score and used a modified TICCS (Table 1) to perform retrospective calculations for each patient. There was no discrimination between left and right extremity injuries in the register, with only data for whether the injury affected the upper (left and/or right) or lower (left and/or right) extremities. In the modified scoring system, 1 point was attributed to severe injury of upper extremities and 1 point for severe injury of lower extremities. Additionally, only patients admitted into a resuscitation room were included in the register. Consequently, all patients were automatically given the 2 points for resuscitation room admission in the retrospective TICCS calculation.

Statistical analysis

Descriptive data included the number of cases and percentage of patients for each of the categorical variables, with data presented as the mean with standard deviation (SD) for metric variables. The modified TICCS score was calculated according to Table 1, and the percentage of cases requiring blood transfusion was presented for each level of TICCS. Blood transfusion was defined as the administration of at least one unit of packed red blood cells (RBC) in the early treatment phase until ICU admission. As a summary statistic for the ability of TICCS to predict blood transfusion, a receiver

Table 1. Scoring system of the original Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS) and the modified TICCS.

TICCS		Modified TICCS	
Criteria	Points	Criteria	Points
General severity		General severity	
Critical (admitted into resuscitation room)	2	Admitted into resuscitation room with trauma team activation	2
Non-critical (regular ED room)	0		
Blood pressure	5	Blood pressure	
SBP fell below 90 mmHg at least once		SBP fell below 90 mmHg at least once	5
SBP always above 90 mmHg	0	SBP always above 90 mmHg	0
Extent of significant injuries		Extent of significant injuries (AIS ≥ 3)	
Head and neck	1	Head and neck	1
Left upper extremity	1	Upper extremity (left or right)	1
Right upper extremity	1	Lower extremity (left or right)	1
Left lower extremity	1	Torso	2
Right lower extremity	1	Abdomen	2
Torso	2	Pelvis	2
Abdomen	2		
Pelvis	2		
Total possible score	0 to 18	Total possible score	2 to 16

ED: emergency department; SBP: systolic blood pressure; AIS: abbreviated injury scale.

Table 2. Basic patient demographics and characteristics ($n = 33,385$).

Demographics	Mean
Age (years)	49.8 (SD 20.6)
Sex (male)	$n = 24,107$, 72.4%
ISS	22.2 (SD 12.3)
Blunt trauma	$n = 30,508$, 95.5%
Coagulopathic parameters	
SBP ≤ 90 mmHg prehospital	$n = 4165$, 12.5%
SBP ≤ 90 mmHg on ER admission	$n = 3308$, 10.3%
Platelet count (1000/ μ l)	217 (SD 79)
Hemoglobin in ER (g/dl)	12.8 (SD 2.4)
INR in ER	1.22 (SD 0.61)
Emergency therapy	
Prehospital fluid resuscitation (ml)	859 (SD 654)
Emergent surgery (from ER)	$n = 11,487$, 34.4%
Emergent RBC transfusion (in ER)	$n = 4237$, 12.7%

ISS: injury severity scale; SBP: systolic blood pressure; ER: emergency room; INR: international normalized ratio; RBC: red blood cells; SD: standard deviation.

operating characteristic (ROC) curve was derived from the score based on the sensitivity and specificity values for each cut-off value. A 95% confidence interval for the area under the ROC curve (AUC) was presented, as well as the positive (PPV) and negative (NPV) predictive values. All analyses were performed using SPSS statistical software package (IBM Inc., Armonk, NY).

Results

Among the 33,385 patients, 95.7% suffered from blunt trauma and only 4.3% from penetrating trauma. The median ISS was 19 points. Of the patients, 12.5% were in shock and 10.3% were still hypotensive (SBP ≤ 90 mmHg) on hospital admission (Table 2).

A total of 4237 (12.7%) patients required at least one unit of RBC transfusion during acute treatment in hospital (until ICU admission), whereas 29,148 (87.3%) did not require RBC transfusion in the initial phase. The probability for RBC transfusion gradually increased with increasing TICCS values (Figure 1). The median TICCS was 5 points

(interquartile range 3–8). The TICCS was ≥ 12 in 1553 (4.7%) patients, and 31,832 (95.3%) patients had a TICCS < 12 .

With an AUC of 0.700 (95% CI: 0.691–0.709), the TICCS appeared to be moderately discriminant for determining whether RBC transfusion was required in the trauma population of the TR-DGU. A TICCS cut-off value of ≥ 12 yielded the best trade-off between true positives and false positives. The corresponding PPV and NPV were 48.4% and 89.1%, respectively.

Discussion

Early prediction of on-going hemorrhage following severe trauma is a prerequisite for adequate management of this critical condition [1,2]. A recent multicenter trial demonstrated that predicting the need for massive transfusion (MT) remains a challenge, even among highly experienced trauma surgeons. The clinical gestalt for identifying trauma patients that will require MT is, indeed, unreliable, with a sensitivity of 65.6%, specificity of 63.8%, PPV of 34.9% and NPV of 86.2% [7]. Several trauma scoring systems have been proposed for objective identification of trauma patients in need of MT [8] or suffering from acute coagulopathy [9]. Some of these scoring systems have been compared in retrospective studies [10,11], which demonstrated that sophisticated systems including a high number of variables perform better than simple models, confirming the difficulty of an accurate prediction. Some scores do not include laboratory results, and, therefore, could be calculated at the trauma site. Among these, the Assessment for Blood Consumption (ABC) score requires a prehospital physician with competence in ultrasound [12]. Others, like the COAST [9], TICCS, Code Red [13], and the Shock Index (SI) [14], can be

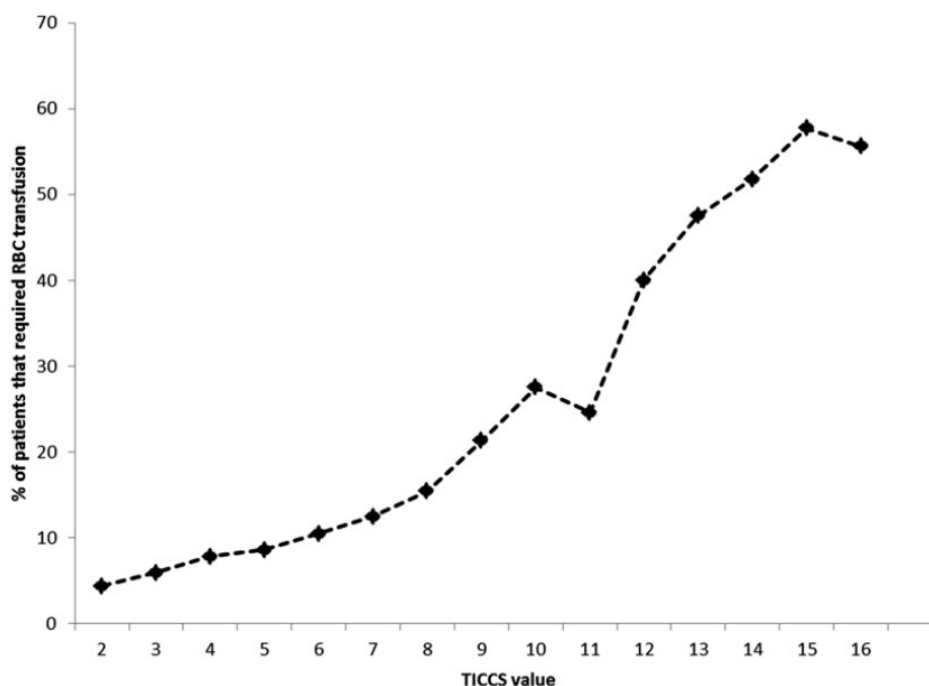


Figure 1. Probability for red blood cell (RBC) transfusion for Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS) value.

calculated by paramedics at the trauma site. Hence, these scores allow earlier identification, which may reduce mortality through earlier delivery of blood products, adequate transportation of the patient in a dedicated highly specialized and trained personnel and earlier correction of EACT. The TICCS was developed for early identification of trauma patients suffering from active bleeding and coagulopathy in need of DCR-associated emergent blood product transfusion and acute surgery.

The initial prospective evaluation demonstrated that TICCS was a powerful discriminatory test in the studied population, which was a general trauma population treated in a non-trauma center hospital, with all trauma cases included (AUC = 0.98; 95% CI: 0.92–1.0). A cut-off of 10 on the TICCS scale provided the best balance between sensitivity (100%; 95% CI: 53.9–100) and specificity (95.9%; 95% CI: 88.2–99.2). The PPV was 72.7% and the NPV was 100.0%.

Emergent RBC transfusion in the resuscitation room was selected as the outcome variable. MT was intentionally not selected as the outcome variable. The classical retrospective definition of MT is the transfusion of 10 or more units of RBC within the first 24 h of care. However, this definition is problematic as it can exclude trauma patients that presented to hospital with active bleeding and a need for emergent surgical control of the bleeding [15]. Moreover, severe blunt trauma patients can suffer from an EACT and require specific

hemostatic resuscitation (associated treatments such as tranexamic acid, plasma, platelets, or fibrinogen concentrate), and not necessarily in need of massive RBC transfusion [16,17]. As German trauma centers have a rational and limited blood product transfusion policy, we considered emergent RBC transfusion in the resuscitation room as an indicator of an existing hemorrhage. Future studies could focus on early discrimination between trauma patients suffering from surgical bleeding without coagulopathy, trauma patients suffering from consumption coagulopathy (with or without surgical bleeding), trauma patients suffering from dilutional coagulopathy without consumption, and trauma patients without any bleeding or coagulopathy. These conditions require very different specific treatments [16,18,19].

The present study seems to confirm a good correlation between the TICCS and the need for transfusion in severe blunt trauma patients. It also appears to confirm that the TICCS can reliably exclude trauma patients that will not require transfusion. However, the TICCS seems to be less accurate for selecting trauma patients that require transfusion. The current study shows that in the trauma population of the TR-DGU, the need for RBC transfusion is rare (12.7%). Prehospital alerts using the TICCS could be translated to other parameters at hospital admission. As these parameters (i.e. hemoglobin, base excess, and ultrasound) would be available after hospital admission, the

Trauma Associated Severe Hemorrhage (TASH) score could be calculated as it has been confirmed to be predictive for MT [11]. The presence of EACT could be assessed by thromboelastometry as soon as this technology becomes reliably assessable in the trauma care setting. The same applies to the prompt measurement of fibrinogen levels. These parameters (TASH score, evaluation of EACT by thromboelastometry or fibrinogen level, base excess, hemoglobin, and ultrasound), if rapidly available after admission, could offset the relatively low PPV of the TICCS identified in the present study.

Strengths and limitations

When comparing these results with data previously obtained from the implementation of TICCS in 2014, some modifications have to be considered. First, we decided to investigate a different primary outcome variable, the need for emergent RBC transfusion, as the data available in the TR-DGU was not adapted for the parameters defining the outcome variable in the first prospective validation study. Furthermore, the structure of the registry only allows retrospective analysis, and compared with the initial TICCS study, the population included here was limited to severe trauma patients with trauma team activation. The first study included trauma with minor injuries, which may partly explain the differences in TICCS predictability, as the two populations are different. We did not compare TICCS with other existing prehospital trauma scoring systems (COAST, Code Red, or the simple SI), as this was not the purpose of the present study. It would, however, be interesting to further investigate and compare these scores. It should be considered that the parameters measured to achieve these scores may differ, making direct comparison difficult. Due to the importance of early diagnosis of active bleeding and coagulopathy in trauma, and the huge number of patients included in our study, we believe that this study has provided valuable information.

Conclusion


This retrospective study confirms that the TICCS is a useful and simple score for early discrimination between trauma patients with or without the need for emergent blood product transfusion. In the present study, the modified TICCS appeared to be more effective for excluding patients without the need for transfusion, rather than reliably

identifying those that did. However, this allows prehospital identification of trauma patients with a high probability of requiring transfusion. This early alert could then be translated to specific in-hospital parameters at patient arrival (e.g. TASH calculation and laboratory confirmation of EACT).

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

Frank Hildebrand  <http://orcid.org/0000-0001-7729-9838>

References

- [1] Giannoudi M, Harwood P. Damage control resuscitation: lessons learned. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42:273–282.
- [2] Sharrock AE, Midwinter M. Damage control – trauma care in the first hour and beyond: a clinical review of relevant developments in the field of trauma care. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95:177–183.
- [3] Burman S, Cotton BA. Trauma patients at risk for massive transfusion: the role of scoring systems and the impact of early identification on patient outcomes. *Expert Rev Hematol.* 2012;5: 211–218.
- [4] Maegele M, Spinelle PC, Schochl H. The acute coagulopathy of trauma: mechanisms and tools for risk stratification. *Shock.* 2012;38:450–458.
- [5] Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, et al. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Crit Care.* 2014;18:648.
- [6] TraumaRegister DGU. 20 years TraumaRegister DGU®: development, aims and structure. *Injury.* 2014;45(Suppl 3):S6–S13.
- [7] Pommerening MJ, Goodman MD, Holcomb JB, MPH on behalf of the PROMMTT Study Group, et al. Clinical gestalt and the prediction of massive transfusion after trauma. *Injury.* 2015;46:807–813.
- [8] Olausson A, Thaveenthiran P, Fitzgerald MC, et al. Prediction of critical haemorrhage following trauma: a narrative review. *JEMTAC.* 2016;3. DOI:10.5339/jemtac.2016.3
- [9] Mitra B, Cameron PA, Mori A, et al. Early prediction of acute traumatic coagulopathy. *Resuscitation.* 2011;82:1208–1213.
- [10] Mitra B, Rainer TH, Cameron PA. Predicting massive blood transfusion using clinical scores post-trauma. *Vox Sang.* 2012;102:324–330.
- [11] Brockamp T, Nienaber U, Mutschler M, TraumaRegister DGU, et al. Predicting on-going hemorrhage and transfusion requirement after severe trauma: a validation of six scoring systems and

- algorithms on the TraumaRegister DGU. *Crit Care*. 2012;16:R129.
- [12] Nunez TC, Voskrezensky IV, Dossett LA, et al. Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (Assessment of Blood Consumption)? *J Trauma*. 2009;66:346–352.
- [13] Weaver AE, Hunter-Dunn C, Lyon RM, et al. The effectiveness of a 'Code Red' transfusion request policy initiated by pre-hospital physicians. *Injury*. 2016;47:3–6.
- [14] Vandromme MJ, Griffin RL, Kerby JD, et al. Identifying risk for massive transfusion in the relatively normotensive patient: utility of the prehospital shock index. *J Trauma*. 2011;70:384–388.
- [15] Tonglet ML. Massive transfusion in critical haemorrhage following trauma: aren't we missing something? *JEMTAC*. 2016;5. DOI:10.5339/jemtac.2016.5
- [16] Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*. 2007;62:307–310.
- [17] CRASH-2 Trial Collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376:23–32.
- [18] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*. 2016;20:100.
- [19] Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg*. 2010;210:957–965.

decision to pursue aggressive resuscitation, even if that resuscitation fails to directly benefit the trauma patient before them.

Trauma patients with pre-existing first person consent for organ donation are a population for whom there is an intrinsic patient-centric benefit to aggressively resuscitate. Siminoff and Lawrence³ found that "having knowledge of a patient's preference to donate increased the likelihood of donating by 6.90 times..." However, Christmas and colleagues⁴ found that while Department of Motor Vehicles designation for organ donation increased the yield of consent for organ donation, 20% of families ultimately denied consent for donation. These findings highlight the inherent challenges in knowing a trauma patient's preference for organ donation and raise the question of whether aggressive resuscitation is acceptable practice for all comers.

If 98.5% of DOA trauma patients will not live to a functionally independent discharge, there are harms associated with aggressive resuscitation. These vulnerable patients cannot consent to the loss of bodily integrity, dignity, normal opportunities, and ultimately, organ donation.

Patient racial demographics were not discussed in this study, but are relevant and should be considered. There are different donation and recipient rates among racial groups. According to Minniefeld and colleagues,⁵ 38% of blacks said they would not donate organs compared with 10% of whites. When blacks were asked why they would not donate organs, 46% expressed a lack of trust for doctors compared with 23% of whites.⁵ It is therefore imperative that a nonevidence-based practice with limited patient benefit be ethically justified.

REFERENCES

1. Alarhayem AQ, Cohn SM, Muir MT, et al. Organ donation, an unexpected benefit of aggressive resuscitation of trauma patients presenting dead on arrival. *J Am Coll Surg* 2017;224:926–932.
2. Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: response to critiques. *Ann Intern Med* 1996;125:669–674.
3. Siminoff L, Lawrence R. Knowing patients' preferences about organ donation: does it make a difference? *J Trauma* 2002;53:754–760.
4. Christmas AB, Burris GW, Bogart TA, Sing RF. Organ donation: family members NOT honoring patient wishes. *J Trauma* 2008;65:1095–1097.
5. Minniefeld WJ, Yang J, Muti P. Differences in attitudes toward organ donation among African Americans and whites in the United States. *J Natl Med Assoc* 2001;93:372–379.

Disclosure Information: Nothing to disclose.

Support: Dr Millis serves on the Board of Directors of the Organ Procurement Organization for Illinois (Gift of Hope).

Fibrinolysis Shutdown in Severely Injured Trauma Patients: A New World to Explore



Martin L Tonglet, MD,
Vincenzo D'Orio, MD, PhD,
Alexandre Ghuysen, MD, PhD
Liege, Belgium

Jean Louis Poplavsky, MD
Amay, Belgium

A global understanding of trauma-induced coagulopathy (TIC) remains challenging. Whether we consider it as a form of disseminated intravascular coagulation (DIC)¹ or not,² data suggest that TIC can present several phenotypes (pro-hemorrhagic, pro-thrombotic, physiologic). This can vary between patients at the time of their admission, as well as over time for each individual patient. The new information brought by the Denver team deserves close attention. They demonstrated that trauma patients not only can present post-injury hyperfibrinolytic (HF) or physiologic phenotypes, but can also present a fibrinolysis shutdown (SD).^{3,4} This implies a new understanding of the complex physiopathology of TIC and future research as well as the urgent necessity to evaluate therapeutic implications. The study by Meizoso and colleagues⁵ now demonstrates that fibrinolysis SD can persist over time, up to 1 week after injury, and is associated with a higher mortality rate. It confirms the importance of the fibrinolysis SD and its implication in trauma mortality. Consequently, we definitively need to pay close attention to fibrinolysis phenotypes for a better understanding of TIC. In the studies both by Meizoso and colleagues⁵ and the Denver team,^{3,4} the presence of fibrinolysis SD is evaluated at the time of admission, either in the emergency department or in the ICU (and later on in Meizoso and colleagues' study). However, the delay between injury and therefore, blood sampling, varies and can be long (median [IQR] time in the 2014 Denver study was 96 minutes [46–260 minutes] after injury, at the time of admission in the ICU in the Meizoso and colleagues study). We would be interested to know if you think that all trauma patients with a demonstrated persistent fibrinolysis SD developed an SD phenotype immediately after injury or that we could emphasize that some of them had an initial transient HF phenotype that was not identified in the early phase and was followed by an SD phenotype? Fibrinolysis SD, especially if persistent, leads to multiple organ failure and thromboembolic events. Diagnosis of fibrinolysis SD

therefore implies initiation of thromboprophylaxis. We would like to know if all patients with persistent fibrinolysis SD presented this phenotype despite adequate thromboprophylaxis? If yes, what is your opinion of what could be done differently to prevent persistent fibrinolysis SD: earlier initiation of thromboprophylaxis (such as at the time of admission) or titration of thromboprophylaxis with using higher doses? Finally, we would like to thank you for your contribution to a better understanding of TIC.

REFERENCES

1. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:585–592.
2. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2003;54:1127–1130.
3. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:811–817.
4. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *J Am Coll Surg* 2016;222:347–355.
5. Meizoso JP, Karcutskie CA, Ray JJ, et al. Persistent fibrinolysis shutdown is associated with increased mortality in severely injured trauma patients. *J Am Coll Surg* 2017;224:575–582.

Disclosure Information: Nothing to disclose.

Disclosures outside the scope of this work: Dr Tonglet received grant payments from Fonds Leon Fredericq.

Persistent Fibrinolysis Shutdown



In reply to Tonglet and colleagues

Jonathan P Meizoso, MD, MSPH,
Kenneth G Proctor, PhD
Miami, FL

We would like to thank Tonglet and colleagues¹ for their comments on our recently published article on persistent fibrinolysis shutdown in severely injured trauma patients.² In this study, we prospectively followed 78 critically ill trauma patients who had thromboelastography (TEG) performed at ICU admission and at 1 week post-injury. We found that persistent fibrinolysis shutdown, ie evidence of fibrinolysis shutdown at ICU admission and at 1 week post-injury, was significantly associated with mortality. These findings have important implications for the resuscitation of injured patients. We believe the empiric use of tranexamic acid (TXA) should be revisited, given the findings of our study

and those of others as well.²⁻⁵ Rather than empiric administration, we believe TXA should be given based on evidence of hyperfibrinolysis on viscoelastic testing. Furthermore, emphasis should be placed on plasma-first resuscitation strategies, given the buffering effects of plasma on fibrinolysis and its stabilizing effects on the endothelium.⁶⁻⁸

We agree with Tonglet and colleagues that special attention must be paid to fibrinolysis phenotypes after injury and appreciate their comments regarding whether these phenotypes are transient.¹ Unpublished data presented at the 2017 Annual Meeting of the American Association for the Surgery of Trauma by Roberts and colleagues demonstrated that all patients who arrived with hyperfibrinolysis transitioned to a different fibrinolytic phenotype or died within 24 hours. On the other hand, most patients arriving with fibrinolysis shutdown persisted with that phenotype for at least 120 hours, and persistent fibrinolysis shutdown was significantly associated with mortality. These data underscore the complexities of the coagulation response after injury. They also confirm the need to perform repeated measurements throughout the patient's hospitalization and to tailor therapy based on the results.

There is still much fertile ground for research in post-injury fibrinolysis. The association between fibrinolysis shutdown and venous thromboembolism remains unknown. Furthermore, the effect of thromboprophylaxis, including the type, dosing, and effect of missed doses, on venous thromboembolism and fibrinolysis is complex and unclear. Finally, randomized trials investigating the effect of reversing these fibrinolysis phenotypes are needed to determine whether these are modifiable risk factors.

We thank the authors once again for their interest in our work and look forward to their continued contributions to this arena.

REFERENCES

1. Tonglet ML, Poplavsky JL, D'Orio V, Ghuysen A. Fibrinolysis shutdown in severely injured trauma patients: a new world to explore. *J Am Coll Surg* 2017;225:831–832.
2. Meizoso JP, Karcutskie CA, Ray JJ, et al. Persistent fibrinolysis shutdown is associated with increased mortality in severely injured trauma patients. *J Am Coll Surg* 2017;224:575–582.
3. Moore EE, Moore HB, Gonzalez E, et al. Rationale for the selective administration of tranexamic acid to inhibit fibrinolysis in the severely injured patient. *Transfusion (Paris)* 2016;56 [Suppl 2]:S110–114.
4. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:811–817; discussion 817.
5. Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2,540 severely injured patients. *J Am Coll Surg* 2016;222:347–355.
6. Cannon JW, Khan MA, Raja AS, et al. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A

Thromboelastometry in trauma care: a place in the 2018 Belgian health care system?

Martin Lucien Tonglet^a, Jean-Louis Poplavsky^b, Laurence Seidel^c, Jean Marc Minon^d, Vincenzo D'Orio^a and Alexandre Ghuyssen^a

^aEmergency Department, Liege University Hospital, Domaine du Sart Tilman, Liège, Belgium; ^bScientific advisory board, European Drug Development Consulting, Amay, Belgium; ^cDépartement des biostatistiques, Domaine du Sart Tilman, CHU du Sart Tilman, Liège, Belgium; ^dLaboratory and blood transfusions departments, CHR de la Citadelle, Liège, Belgium

ABSTRACT

Introduction: Evidence supporting the use of Thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometric (ROTEM®) in the trauma setting remains limited. We present the results of a practical evaluation of the potential interest of ROTEM® in the diagnosis of acute coagulopathy and the need for emergent blood product transfusion in the general trauma population of a non-trauma Belgian emergency department.

Methods: Extracting a convenience cohort from the initial prospective TICCS study, we performed a retrospective analysis to test the following hypothesis: ROTEM® might be helpful to discriminate trauma patients with or without acute coagulopathy. Fifty patients were included and ROTEM® results were compared to conventional coagulation tests results, blood transfusion need and outcome.

Results: With a negative predictive value of 97.6% and a positive predictive value of 42.9%, a strictly normal ROTEM® profile at the time of admission seems to be able to exclude the presence of acute coagulopathy. ROTEM® also seems to be accurate in identifying patients without the need for emergent blood product transfusions.

Conclusion: In a population of trauma patients of a Belgian general emergency department, a strictly normal coagulation profile evaluated by ROTEM® at hospital entry is associated with a normal coagulation profile evaluated by INR and fibrinogen levels and the absence of any indication of blood product transfusion. ROTEM® may be useful for preselection of trauma patients at risk for coagulopathy within the global trauma population. This, however, would need confirmation in further investigations. Trial registration: clinicaltrials.gov NCT02132208 Registered 6 May 2014.

KEYWORDS

Trauma; coagulopathy; acute traumatic coagulopathy; hemostatic resuscitation; consumption coagulopathy

Background

Current evaluation of patient coagulation profiles involves conventional coagulation tests (CCT), including prothrombin time ratio/international-normalized ratio (PT/INR), activated partial prothrombin time (aPTT), fibrinogen, and DDimers. Most of the time, these tests provide the necessary information to properly diagnose hemostatic disorders. However, they have limited interest in emergency situations mainly because their results are only available after a certain time (which can vary depending on the local resources, some centers for example use point-of-care PT or aPTT) when they are no longer reflecting the hemostatic situation of the patient. Critically injured patients can develop complex consumption coagulation disorders that can be very different from a patient to another and change drastically over a short period of

time. Several names have been proposed in the recent years to define this specific entity: Acute Traumatic Coagulopathy (ATC), Trauma Induced Coagulopathy (TIC), Early Coagulopathy of Trauma (ECT), and Acute Coagulopathy of Trauma-Shock (ACoTS). Authors suggest that the post-traumatic coagulopathy is a form of Disseminated Intravascular Coagulopathy (DIC) [1]. Others disagree and consider it to be an independent pathophysiological entity [2,3]. These different conceptions and the absence of a consensus lead to potential confusion.

Data suggest that the post-traumatic coagulopathy is characterized by an initial hemorrhagic phenotype and a late procoagulant phenotype [3–5]. It is a complex and still poorly understood phenomenon, suspected to begin with endothelium damage [6] and glycocalyx shedding [7,8] and associating activation of protein-C, fibrinogen depletion [9], pro-inflammatory cascade activation [10],

platelet dysfunction [11], and fibrinolysis dysfunction. Until recently, fibrinolysis was thought to be either normal or hyperactivated. Hyperfibrinolysis was identified in some severe trauma and associated to a poor outcome [12,13]. Recent studies, however, suggest that trauma patients can also present a fibrinolysis shutdown in the early phase after trauma, which is also associated to a poor outcome [14,15].

In order to clearly identify this early initial phase of post traumatic coagulopathy, which occurs in the very first minutes after trauma, we named it Early Acute Coagulopathy of Trauma (EACT) [16].

A proper biological diagnosis of EACT requires evaluation of those phenomena, which cannot easily be done in clinical practice. CCT, such as INR or aPTT, cannot diagnose hyperfibrinolysis or fibrinolysis shutdown. Specific biomarkers like D-dimers, protein C, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), thrombomodulin or syndecan-1 reflect fibrinolysis, or endothelium damage but are not performed in the clinical setting, except for DDimers which can be used in the clinical setting. Thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometric (ROTEM®) have been suggested to be useful for evaluating coagulation in 'real time' offering an attractive way to complete classical coagulation tests in emergency conditions such as surgery and trauma. The capacity of TEG® or ROTEM® to monitor coagulation and correlation between ROTEM® and CCT have been studied [17,18]. Observational studies suggest that TEG® and ROTEM® may have adequate diagnosis properties for abnormalities identified by CCT [19]. The ability of TEG® and ROTEM® to predict the need for transfusion or to guide transfusion practice has also been evaluated [20–22]. However, evidence supporting the use of such devices in clinical practice remains limited. In a recent Cochrane meta-analysis [23], the authors, referring to both TEG® and ROTEM®, concluded that they were unable to offer advice on the use of global measures of hemostatic function for trauma based on the evidence of test accuracy and that this evidence strongly suggests that, at present, these tests should only be used for research. So, while these tests are appealing and are being used now in emergency situations, the usefulness of TEG®/ROTEM® in routine practice is still to be established. It should be pointed out that the objective of the Cochrane review was to determine the diagnostic accuracy of TEG® and rotational ROTEM® for EACT in adult trauma patients with bleeding, using a reference standard of prothrombin time ratio and/or the INR, so the study was comparing two methods of laboratory analysis and was not considering any clinical endpoint.

A recent systematic review investigated ROTEM® for the diagnosis of coagulopathy, for prediction and guidance of transfusion and prediction of mortality [24]. They confirmed that the presence of hyperfibrinolysis

was associated with increased mortality and confirmed ROTEM® capacity for diagnosis of such hyperfibrinolysis. Interestingly, the review demonstrated an important variation between the different reported studies in the thresholds used to establish the presence of coagulopathy both in CCT (INR > 1.5, INR > 1.2, INR > 1.3, aPTT > 35 s, aPTT > 50 s, PT > 18 s) and in ROTEM® thresholds (that substantially vary among the reported centers). Yet, the chosen threshold of a predicting test (as well as the chosen selected population) strongly influences the future results, their predictive value and thus their interpretation. Any conclusion of the global test (ROTEM®) prediction performance with such variation in population and test thresholds must be interpreted with caution.

Moreover, TEG® or ROTEM® capacity for identification of fibrinolysis shutdown still needs validation. The presence of a clot lysis at 30 min (LY30) \leq 0.9% on TEG® has been used as the initial definition of fibrinolysis shutdown [15] and could be further used as practical definition. Balance between fibrinolysis markers (such as DDimers) and antifibrinolytic markers (such as PAI-1) could be another option.

To summarize, it remains unclear whether and how ROTEM® or TEG® can be used in clinical practice. Most of the evidence indicates that they can predict EACT (associated with hyperfibrinolysis) and thus may be useful in the early management of trauma patients. However, as stated in the last edition of the European guideline on management of major bleeding [25], the way to integrate ROTEM® or TEG® in a practical algorithm still largely varies among centers and still needs to be clarified.

From January 2012 to June 2013, we conducted a prospective, single-center, non-interventional, non-controlled, open clinical study evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). The primary objective of this non-interventional prospective study was to assess the ability of TICCS to discern patients who need Damage Control Resuscitation (DCR). Results of this primary analysis were reported in 2014 [16].

The studied population was limited and included a small number of severe trauma patients (median Injury Severity Scale (ISS) 13 (4–66) with a limited percentage (13.1%) of trauma patients with ISS > 25. But the studied population reflects the reality faced by our general, non-trauma center, Belgian emergency department with around 50 severe trauma patients admitted per year, diluted in many other non-severe trauma cases and more than 90,000 non-trauma cases.

In 2018, in our country, in the absence of dedicated major trauma centers, general emergency departments cannot be prepared 24 h/7 d for severe trauma cases with immediate adequate response. Thus, tools that can select the limited number of severe cases in need for

DCR within the general population are of great interest. The TICCS was developed in this context: to allow a pre-hospital flagging of trauma patients in need for DCR and thus help the receiving hospital to prepare the necessary resources for the right patients.

In the purpose of a better understanding and a better diagnosis of EACT, we now look back to our study searching for arguments supporting the future use of ROTEM® in our Belgian emergency departments.

Extracting a convenience cohort from the initial TICCS study, we performed a retrospective analysis to test the following hypothesis: ROTEM® might be helpful to discriminate trauma patients with or without EACT?

Methods

This prospective, single-center, non-interventional, non-controlled, open clinical study was submitted to and approved by the Ethics Committee of our hospital (CHR de la Citadelle, Liège, Belgium). Considering the non-interventional nature of the study and the impossibility of obtaining patients' informed consent before his/her enrollment in the study, the study was authorized by the concerned IEC without patient informed consent. It started in January 2012 and ended in June 2013.

In the study, coagulation was evaluated both by CCT and ROTEM®. EACT was defined by an admission INR > 1.3, a fibrinogen level < 1.5 g/L or by an admission ROTEM® hypocoagulable state. Hypocoagulable state on ROTEM® was defined, in our study, by the simple following interpretation: EXTEM was considered positive (with EACT) if one of the four principle parameters (Clotting Time CT, Clot Formation Time CFT, Maximum Clot Firmness MCF, and Maximum Lysis) presented an abnormality greater than 20% of the expected highest or lowest normal value of the manufacturer normal value ranges (CT ≥ 94, CFT ≥ 190, MCF ≤ 40, ML ≤ 12). FIBTEM was considered positive (with EACT) if MCF was at least 20% smaller than the expected mean normal value (MCF ≤ 7). The choice of those criteria was influenced by the need for simple, reproducible, visual criteria for diagnosis of a significant EACT on ROTEM®.

Hemorrhagic shock was assessed by the attending physician at the time of hospital admission on the basis of persistent hypotension due to proven active bleeding. The transfusion of more than five Red Blood Cells (RBC) units and more than three fresh frozen plasma (FFP) units within the first hour of care was defined as an emergent transfusion. The global need for transfusion within the first 24 h was also recorded. Surgical or endovascular hemostatic procedures were recorded throughout hospitalization. Patients who died because of a confirmed hemorrhagic shock at the early phase of care in the resuscitation room before being able to benefit from surgery were classified as needing emergent surgical hemostasis and blood product transfusion.

ROTEM® results were collected for research purposes only and the clinicians in charge had no access to the results of the ROTEM® analysis when deciding on the patients' care. So, these results did not influence the patients' treatment that was guided only by CCT and clinical judgment.

Quantitative variables were summarized as median and interquartile range (IQR) as well as range, while frequency tables were used for categorical findings. Group comparisons were done by the Kruskal-Wallis test for continuous variables and by the chi-square test or Fisher exact test for categorical variables. ROTEM® results were characterized by their sensitivity, specificity, positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) and area under the ROC curve (AUC). Calculation of 95% confidence intervals (95% CI) was based on the Binomial distribution. The results were considered significant at the 5% critical level ($p < 0.05$). Calculations were performed with the SAS (version 9.4 for Windows) statistical package (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Between January 2012 and June 2013, about 90,000 patients were admitted to the emergency unit of our hospital. Among them, 89 (0.09%) had significant trauma and were enrolled in the study. Seven patients were excluded from the analysis because of protocol violations or complete absence of data. Among the 82 remaining patients, ROTEM® was evaluated in 50 patients (because of the inconstant availability of laboratory technicians with knowledge of ROTEM® technical specificities, with no bias of selection). Thus, the present statistical analysis was based on this limited convenience cohort of 50 patients. Their characteristics are presented in Table 1. Among the 50 evaluated patients, 37 (74%) had a strictly normal ROTEM® (with both EXTEM and FIBTEM normal profiles). At the time of admission, none of these 37 patients had an INR greater than 1.3. After 3 h, four patients (10.8%) had an INR between 1.3 and 1.4. None had an INR greater than 1.4. After 24 hours, five patients (13.5%) had an INR between 1.3 and 1.4 and one patient had an INR greater than 1.4. All patients had fibrinogen levels within the normal range at admission, after 3 and 24 h. None of the 37 patients received a plasma transfusion during the first 24 h. All 37 patients survived after 24 h, 35 patients (94.6%) survived after 30 days, 2 patients died of severe traumatic brain injury. Thirteen (26%) patients had a hypocoagulable profile on ROTEM®: five patients with normal EXTEM and pathologic FIBTEM, eight patients with both EXTEM and FIBTEM pathologic profiles. No patients presented with an abnormal EXTEM and a normal FIBTEM. Four of the five patients presenting with a normal EXTEM and a pathologic

Table 1. Characteristics of the study population.

Variable	Category	N	n (%)	Median (IQR)	Range
Sex		50			
	F		12 (24.0)		
	M		38 (76.0)		
Age (yrs)		50		35.5 (24.0–47.0)	14.0–82.0
ISS		50		13.0 (9.0–20.0)	4.0–66.0
EXTEM		50			
	Hypocoagulability		8 (16.0)		
	Normal		42 (84.0)		
FIBTEM		50			
	Hypocoagulability		13 (26.0)		
	Normal		37 (74.0)		
INR at admission		49		1.0 (1.0–1.1)	1.0–2.8
INR after 3 h		45		1.1 (1.1–1.2)	1.0–1.5
Fibrinogen at admission (g/L)		49		2.8 (2.2–3.2)	0.6–6.4
Fibrinogen after 3 h (g/L)		44		3.0 (2.0–3.8)	1.1–8.5
Hb at admission (g/L)		49		14.0 (13.0–15.1)	6.7–16.7
Admission base excess		50		–1.0 (–4.0 to 0.0)	–16.0 to 3.0
Hemorrhagic shock		50			
	No		43 (86.0)		
	Yes		7 (14.0)		
Emergent surgical hemostasis		50			
	No		44 (88.0)		
	Yes		6 (12.0)		
SBP at admission (mmHg)		50		130 (100–140)	60.0–200.0
Glasgow Coma Scale		50		12.0 (3.0–15.0)	3.0–15.0
24-h survival			45 (90.0)		
30-day survival			43 (86.0)		

EXTEM, Extrinsic thromboelastometry; FIBTEM, Fibrinogen thromboelastometry; Hb, Hemoglobin; INR, International normalized ratio; ISS, Injury Severity Score; SBP, Systolic blood pressure.

FIBTEM had normal INR at the time of admission. All had normal INR after three hours and after 24 h without the need for any blood product transfusion. Admission INR was 1.4 for the fifth patient. All five of them had fibrinogen levels within the normal range. The median number of plasma units transfused was zero (0–2). They all survived after 24 h and 30 days. For the eight patients with abnormal EXTEM and FIBTEM, the median INR was 1.2 (1.0–2.8) at the time of admission. For those who survived the first hour of care ($n = 6$), the median INR after 3 h and after 24 h was 1.3. Fibrinogen levels were below the normal range for three patients at admission and after 3 h and for one patient after 24 h (admission: 0.6–6.4, 3 h: 1.1–3.1, 24 h: 0.5–2.5). Two on eight died from exsanguination within the first minutes of care and didn't receive a transfusion; for the 6 others, 6 (median) units of plasma were transfused within the first 24 h. Three of the 8 patients were alive after 30 days. The five other patients died within the first 24 hours (two within the first minutes, from fatal uncontrollable bleeding). All results are summarized in Table 2.

Severe patients ($n = 7$) were defined in the primary study as presenting with hemorrhagic shock, EACT, the need for emergent surgery and the need for emergent blood products transfusion. All severe patients had both abnormal EXTEM and FIBTEM. From the 43 non-severe patients, 37 had both normal EXTEM and FIBTEM, one had both abnormal EXTEM and FIBTEM and five had abnormal FIBTEM with normal EXTEM (Table 3).

Predictive values of ROTEM® (EXTEM in the global study population and FIBTEM in the population with normal EXTEM) are displayed in Table 3.

Discussion

In our study, all patients with pathologic EXTEM presented a pathologic profile on FIBTEM. Five patients had an abnormal FIBTEM with a normal EXTEM. The performance of EXTEM was assessed in the total study population ($n = 50$), where eight patients presented with an abnormal EXTEM.

Performance of the FIBTEM was studied in the subgroup of patients with normal EXTEM ($n = 42$). With a sensitivity of 75%, a specificity of 91.1%, a NPV of 97.6%, and normal EXTEM at the time of admission appears to be a test to exclude the presence of an INR greater than 1.3. This can also be extended to EXTEM performance to exclude the presence of a fibrinogen level lower than 1.5 g/L with a sensitivity of 100%, a specificity of 91.3%, and a NPV of 100%. This contrasts the low PPV values (42.9% in both cases). Regarding the need for emergent blood product transfusions defined in our study as the need for 5 or more units of RBC and 3 or more units of plasma within the first 24 h of care), EXTEM was also satisfactory in identifying patients without this need but unable to predict those in need of it (sensitivity 100%, specificity 91.3%, NPV 100%, PPV 50.0%). Finally, a normal EXTEM at the time of admission was associated

Table 2. Results of the analysis in the different subgroups.

EXTEM/FIBTEM	NL/NL (n = 37)	+ /NL (n = 0)	NL/+ (n = 5)	+ /+ (n = 8)	P-value*
Admission INR \geq 1.3	0%	—	20.0%	42.9%**	0.0013
3 h INR \geq 1.3	11.4%	—	0%	80.0%	0.0046
24 h INR \geq 1.3	16.7%	—	0%	100%	0.0022
Admission fibrinogen < 1.5	0%	—	0%	37.5%**	0.0024
3 h fibrinogen < 1.5	0%	—	0%	60.0%***	0.0015
24 h fibrinogen < 1.5	0%	—	0%	25.0%****	0.089
Survival 24 h	100%	—	100%	37.5%	<0.0001
Survival 30 d	94.6%	—	100%	37.5%	0.0013
Plasma transf. 24 h	—	—	—	—	—
0 unit	100%	—	60.0%	37.5%	<0.0001
2 units	0%	—	20.0%	12.5%	—
3 units	0%	—	20.0%	0%	—
6 units	0%	—	0%	25.0%	—
8 units	0%	—	0%	25.0%	—
Median (Q1 – Q3)	0 (0–0)	—	0 (0–2)	4 (0–7) 7	<0.0001
Severe (n = 7)	0	—	0	1	—
Non-severe (n = 43)	37	—	5	—	—

*Fisher exact test.

**n = 7;

***n = 5;

****n = 4.

INR: International normalized ratio; NL: normal; +: hypocoagulable status.

Table 3. Predictive values of ROTEM® (EXTEM and FIBTEM) and FIBTEM in the population with normal EXTEM.

		Global population (n = 50) Percentage of EXTEM+ and FIBTEM+ (95%CI)	Subgroup normal EXTEM (n = 42) Percentage of FIBTEM+ (95% CI)
INR admission \geq 1.3	Sensitivity	75.0 (19.4–99.4)	100.0 (0.0–100.0)
	Specificity	91.1 (78.8–97.5)	90.2 (76.9–97.3)
	PPV	42.9 (9.9–81.6)	20.0 (0.51–71.6)
	NPV	97.6 (87.4–99.9)	100.0 (90.5–100.0)
	p-value	0.0071	0.12
	AUC	0.831	0.951
Fibrinogen admission < 1.5	Sensitivity	100.0 (29.2–100.0)	NA
	Specificity	91.3 (79.2–97.6)	88.1 (74.4–96.0)
	PPV	42.9 (9.9–81.6)	0.0 (0.0–52.2)
	NPV	100.0 (91.6–100.0)	100.0 (90.5–100.0)
	p-value	0.0019	NA
	AUC	0.957	NA
Emergent Transfusion ^a	Sensitivity	100.0 (39.8–100.0)	NA
	Specificity	91.3 (79.2–97.6)	88.1 (74.4–96.0)
	PPV	50.0 (15.7–84.3)	0.0 (0.0–52.2)
	NPV	100.0 (91.6–100.0)	100.0 (90.5–100.0)
	p-value	0.0030	NA
	AUC	0.957	NA
Mortality at 30 days	Sensitivity	71.4 (29.0–96.3)	0.0 (0.0–84.2)
	Specificity	93.0 (80.9–98.5)	87.5 (73.2–95.8)
	PPV	62.5 (24.4–91.5)	0.0 (0.0–52.2)
	NPV	95.2 (83.8–99.4)	94.6 (81.8–99.3)
	p-value	0.0005	0.99
	AUC	0.822	0.563

^aEmergent transfusion if RBC transfusion 24 h \geq 5 units and Plasma transfusion 24 h \geq 3 units. *Logistic regression. **Fisher exact test.

with a good outcome, whereas a hypocoagulable state on EXTEM was indicative of a worse outcome.

In our study, FIBTEM does not appear to be a good complementary exploration in the trauma population with a normal EXTEM profile at the time of admission. With a PPV of 20% for a INR greater than 1.3, a PPV of 0% for fibrinogen levels lower than 1.5 g/L, and a PPV of 0% for the need for emergent transfusion, a positive FIBTEM with normal EXTEM does not identify consumption coagulopathy and the need for transfusion of blood products. Therefore, trauma patients with normal EXTEM and pathological FIBTEM probably suffer from dilutional coagulopathy and do not suffer from consumption coagulopathy and EACT.

These results suggest that, in a general, (mild, moderate, and severe) trauma population and in non-trauma center emergency departments, ROTEM® (with the chosen thresholds), with a very good NPV, reliably excludes trauma cases without EACT and without the need for emergent DCR. Thus, ROTEM® could be of interest in clinical practice in non-trauma center emergency departments for rapid and reliable exclusion of the large proportion of trauma cases without EACT or the need for DCR, allowing initiation of the specific technical and human resources in a pre-selected limited population with higher probability of EACT and need for DCR. The use of a different threshold (for example, more than 40% of the normal mean values) could be then perhaps

applied in this pre-selected population to gain a better PPV, but this would need confirmation.

The poor PPV found in our study can be explained by the general trauma population studied with a limited proportion of severe cases but also mostly because, in the way ROTEM® results were interpreted, the presence of a potential fibrinolysis shutdown was not diagnosed. Fibrinolysis shutdown seems to present frequent and be associated with a higher risk for mortality [15]. It is, hence, non-surprising that our results suggest that hypocoagulable ROTEM® is not predictive for mortality. Further studies are indeed warranted to determine reliable and practical criteria for early diagnosis of fibrinolysis shutdown.

Rather we consider it or not as a DIC, EACT is a dynamic phenomenon, with several sequential possible phenotypes: hyperfibrinolysis, fibrinolysis shutdown, pro-hemorrhagic phenotype, pro-thrombotic phenotype and rapid changes from a condition to another [1]. Repetition of a second ROTEM® sometime after the first one would allow an interesting comparison of results over time that would better evaluate the evolution of the patient's coagulation status, and in consequence, allow a better management of a potentially rapidly changing pattern.

Conclusion

The use of ROTEM® in the trauma setting has been recently promoted over traditional coagulation tests since ROTEM® can help to diagnose hyperfibrinolysis and EACT. However, the evidence suggesting the systematic use of ROTEM® in evaluation of EACT or in transfusion guidance remains limited and its practical application in the clinical setting is still poorly defined. The results of our study demonstrate that in the global trauma population, in a general, non-trauma center Belgian emergency department, ROTEM® can be a simple tool for exclusion of the large proportion of trauma cases without EACT and without the need for DCR.

Patients with an abnormal FIBTEM but normal EXTEM at entry did not develop a consumption coagulopathy and normal fibrinogen levels were reestablished without the need of transfusion of fibrinogen, indicative of a spontaneously reversible dilutional coagulopathy. Because of the limited number of trauma patients included in our study and the small proportion of severe trauma, our results would need replication and further investigations. They also highlight the importance of the chosen population and thresholds and the need for further investigations and consensus before larger use of ROTEM® in trauma care.

Availability of data and materials

The data that support the findings of this study are available from the Centre Hospitalier de la Citadelle de Liege,

Belgium and are not publicly available. Data could be available from the authors upon request and with permission of the CHR de la Citadelle.

Consent for publication

The article is original and has not already been published in a journal, and is not currently under consideration by another journal. All authors authorize the full publication of this article.

Ethical approval and consent to participate

This prospective, single-center, non-interventional, non-controlled, open clinical study was submitted to and approved by the Ethics Committee of our hospital (CHR de la Citadelle, Liège, Belgium).

Considering the non-interventional nature of the study and the impossibility of obtaining patients' informed consent before his/her enrollment in the study, the study was authorized by the concerned IEC without patient informed consent.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

Octapharma Benelux SA has financially contributed to the study (purchasing reagents for ROTEM®).

References

- [1] Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thromb Hemost.* 2001 Dec;27(6):585–592.
- [2] Dobson GP, Letson HL, Sharma R, et al. Mechanisms of early trauma-induced coagulopathy: the clot thickens or not? *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Aug;79(2):301–309.
- [3] Brohi K, Singh J, Heron M, et al. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma.* 2003 Jun;54(6):1127–1130.
- [4] MacLeod J, Lynn M, McKenney M, et al. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003;55:39–44.
- [5] Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. The AG polytrauma of the German Trauma Society (DGU): early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury.* 2007;38:298–304.
- [6] Ostrowski SR, Henriksen HH, Stensballe J, et al. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulopathy and hyperfibrinolysis in trauma: a prospective observational study of 404 severely injured patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Feb;82(2):293–301.
- [7] van Zyl N, Milford EM, Diab S, et al. Activation of the protein C pathway and endothelial glycocalyx shedding is associated with coagulopathy in an ovine model of trauma and hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016 Oct;81(4):674–684.

- [8] Torres LN, Sondeen JL, Ji L, et al. Evaluation of resuscitation fluids on endothelial glycocalyx, venular blood flow, and coagulation function after traumatic shock in rats. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Nov;75(5):759–766.
- [9] Davenport RA, Guerreiro M, Frith D, et al. Activated protein C drives the hyperfibrinolysis of acute traumatic coagulopathy. *Anesthesiology.* 2017;126(1):115–127.
- [10] Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury.* 2007;38(12):1336–1345.
- [11] Stokes KY, Granger DN. Platelets: a critical link between inflammation and microvascular dysfunction. *J Physiol.* 2012;590(5):1023–1034.
- [12] Cotton BA, Harvin JA, Kostousov V, et al. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(2):365–370.
- [13] Liras IN, Cotton BA, Cardenas JC, et al. Prevalence and impact of admission hyperfibrinolysis in severely injured pediatric trauma patients. *Surgery.* 2015 Sep;158(3):812–818.
- [14] Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, et al. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Dec;77(6):811–817.
- [15] Moore HB, Moore EE, Liras IN, et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2540 severely injured patients. *J Am Coll Surg.* 2016 Apr;222(4):347–355.
- [16] Tonglet ML, Minon JM, Seidel L, et al. Prehospital identification of trauma patients with early acute coagulopathy and massive bleeding: results of a prospective non-interventional clinical trial evaluating the Trauma Induced Coagulopathy Clinical Score (TICCS). *Crit Care.* 2014 Nov 26;18(6):648.
- [17] Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ, et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thromboelastography. *Transl Res.* 2009 Jul;154(1):34–39.
- [18] Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care devices. *Anesth Analg.* 2008 May;106(5):1366–1375.
- [19] Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, et al. Effect of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care.* 2014 Sep 27;18(5):518.
- [20] Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al. Admission rapid thromboelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg.* 2012 Sep;256(3):476–486.
- [21] Brazzel C. Thromboelastography-guided transfusion therapy in the trauma patient. *AANA J.* 2013 Apr;81(2):127–132.
- [22] Schochl H, Nienaber U, Hofer G, et al. Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care.* 2010;14(2):R55.
- [23] Hunt H, Stanworth S, Curry N, et al. Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb;16(2):CD010438.
- [24] Veigas PV, Callum J, Rizoli S, et al. A systematic review on the rotational thromboelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016 Oct 3;24(1):114.
- [25] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care.* 2016 Apr 12; 20:100.